

(51) Int. Cl.⁶

A 6 1 M 37/00

識別記号

庁内整理番号

F I

9052-4 C

審査請求 未請求 予備審査請求 有

(全98頁)

(21) 出願番号 特願平6-510246
 (86) (22) 出願日 平成5年(1993)10月13日
 (85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)4月14日
 (86) 国際出願番号 PCT/US93/09798
 (87) 国際公開番号 W094/08655
 (87) 国際公開日 平成6年(1994)4月28日
 (31) 優先権主張番号 07/961, 113
 (32) 優先日 1992年10月14日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 エンドダミーック・メディカル・テクノロ
 ジーズ・カンパニー
 アメリカ合衆国、ワシントン州 98273、
 マウント・バーノン、モホーク・ドライブ
 3617
 (71) 出願人 リップコブカー、レブ・エム
 アメリカ合衆国、ワシントン州 98004、
 ペレビュー、ナインティーシックス・ア
 ベニュー・ノースイースト 3025
 (74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波経皮薬物供給システム

(57) 【要約】

蓄積された薬物を解放し皮膚組織を通じて薬物を組織の血液の流れに強制的に導入するため超音波エネルギーを使用する経皮薬物供給システムが開示されている。経皮薬物供給システムは伝達される薬物を蓄積するための空洞(67)を有するハウジング(81)を含んでいる。空洞は超音波変換器(65)構造により限定され、ポリマー薄膜(69)により皮膚から分離されている。超音波変換器構造は切頭円錐の上部を限定する平坦で円形の超音波変換器(85)と円錐の壁を限定する複数の変換器セグメント(87a、87b、87c、87d...)とを含んでいる。平面変換器の共振周波数は変換器セグメントの共振周波数よりも低い。変換器構造と空洞との間に変換器用の結像レンズとして機能する薬物不透過ラミネート(77)が配置されている。制御電子装置(63)と電源(61)はまたハウジングに蓄積されている。動作において、平坦な円形変換器は予め定められた時間(10~20秒)固定した周波数(5 KHz~1 MHz範囲)の超音波刺激パルスが発生する。刺激パルス期間の間に変換器セグメントは可変周波数の超音波ポンパルスを受ける。変換器セグメ

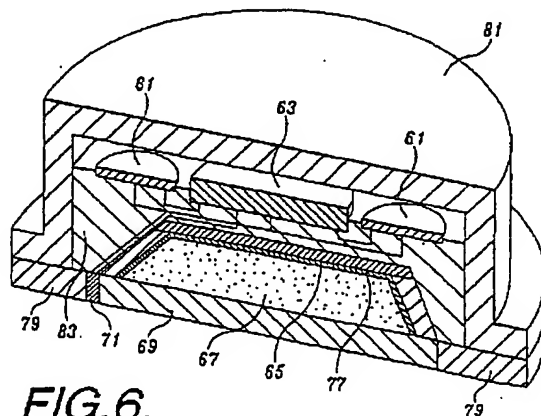


FIG. 6.

【特許請求の範囲】

(1) 超音波経皮薬物供給システムにおいて、

(a) ハウジングと、

(b) 前記ハウジングに取付けられており、刺激変換器と、少なくとも1つの薬物供給変換器とを含み、前記刺激変換器および前記少なくとも1つの薬物供給変換器は、供給される調剤を蓄積するための開放側面の貯蔵器を少なくとも部分的に限定するように方向付けされている超音波変換器構造と、

(c) 孔が超音波により制御可能であり、前記開放側面の貯蔵器の開放側面を閉じるように位置されている薄膜と、

(d) 前記薄膜が前記皮膚と面し、前記貯蔵器を前記皮膚から分離するように皮膚組織に前記経皮薬物供給システムを取付けるための取付け手段と、

(e) 前記刺激変換器に予め定められた時間中超音波刺激パルスを放射させ、この予め定められた時間に続いて、前記少なくとも1つの薬物供給変換器に可変周波数超音波ポンプパルスを放射させ、このパルスが前記貯蔵器に位置された調剤を前記薄膜を通して前記皮膚に導入させるように、前記刺激変換器および少なくとも1つの薬物供給変換器に結合されている電子制御手段を具備する超音波経皮薬物供給システム。

(2) 前記少なくとも1つの薬物供給変換器は、前記可変周波数の超音波ポンプパルスが傾斜角度で前記薄膜と交差するように方向付けされている請求項1記載の超音波経皮薬物供給システム。

(3) 前記超音波刺激パルスの周波数が5 KHz ~ 1 MHz

の範囲である請求項2記載の超音波経皮薬物供給システム。

(4) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが50 MHz ~ 300 MHzの範囲にある請求項3記載の超音波経皮薬物供給システム。

(5) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項4記載の超音波経皮薬物供給システム。

(6) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が前記50 MHz ~ 300 MHzの範囲の下端部にある請求項5記載の超音波経皮薬物供給システム。

(7) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(8) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 7 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(9) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が前記 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある請求項 8 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(10) 前記貯蔵器が切頭型の幾何学形を有し、前記超音波経皮薬物供給システムは複数の薬物供給変換器を含み、前記複数の薬物供給変換器セグメントは前記貯蔵器の壁の少なくとも一部を形成している請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(11) 前記切頭型の幾何学形は切頭円錐であり、前記刺激変換器は前記切頭円錐型の小さい側の端面を限定し、前記薄膜は前記切頭円錐型の大きな側の端面に近接している請求項

10 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(12) 前記超音波刺激パルスの周波数は 5KHz ~ 1MHz の範囲にある請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(13) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 12 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(14) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 13 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(15) 可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が前記 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある請求項 14 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(16) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(17) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 16 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(18) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある請求項 17 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(19) 貯蔵器と刺激変換器との間に位置する薬物不透過ラミネートと前記複数の薬物供給変換器セグメントとを含んでいる請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(20) 前記薬物不透過ラミネートが前記刺激変換器用の集束レンズと前記複数の薬物供給変換器セグメントとして機能

する請求項 19 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(21) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 KHz ~ 1 MHz の範囲である請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(22) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲にある請求項 21 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(23) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 22 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(24) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部に位置する請求項 23 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(25) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲にある請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(26) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 25 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(27) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が前記 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部に位置する請求項 26 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(28) 前記複数の薬物供給変換器セグメントの数が偶数であり、対をなす薬物供給変換器セグメントが前記切頭円錐の対向する側に位置されている請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(29) 対向する対の薬物供給変換器セグメントが可変周波

数の超音波ポンプパルスを放射するように同時に付勢される請求項 28 記載の超

音波経皮薬物供給システム。

(30) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 KHz ~ 1 MHz の範囲にある請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(31) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲にある請求項 30 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(32) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 31 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(33) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部に位置する請求項 32 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(34) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲にある請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(35) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 34 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(36) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部に位置する請求項 35 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(37) 対向する薬物供給変換器セグメントの逐次的な対が前記切頭円錐の軸について回転する可変周波数超音波ポンプパルスを放射するように同時に付勢される請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(38) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 KHz ~ 1 MHz の範囲にある請求項 37 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(39) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲にある請求項 38 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(40) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 39 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(41) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部に位置する請求項 40 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(42) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 37 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(43) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 42 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(44) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある請求項 43 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(45) 前記変換器構造に隣接して前記ハウジング中に設けられているエネルギー放射装置を備えており、このエネルギー放射装置は前記電子制御手段に接続され、この電子制御手段は前記エネルギー放射装置が時間期間中に予め定められた間隔で刺激パルスが発生するように前記エネルギー放射装置を制御し、前記可変周波数の超音波ポンプパルスは前記薬物供給変換器

セグメントにより発生される請求項 2、11、20、29 または 37 のいずれか 1 項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(46) 前記エネルギー放射装置が赤外線 (IR) 放射装置である請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(47) 前記エネルギー放射装置がレーザ放射装置である請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(48) 薬物が前記薄膜を通じて前記皮膚に移動させられる領域の皮膚組織の温度を感知するため前記ハウジング内に位置する温度感知装置を含んでいる温度感知手段を含み、前記温度感知装置は前記温度感知手段により感知された温度が予め定められたパラメータを越える場合に前記電子手段が前記刺激変換器による超音波刺激パルスの放射を阻止するため前記電子手段に接続されている請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(49) 前記温度感知手段により感知された温度が予め定められたパラメータを超過するときに、前記電子制御手段が前記エネルギー放射装置を付勢することを禁止する請求項 48 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(50) 前記薬物供給貯蔵器が前記薄膜と前記薬物不透過薄層とを含んでいるキャニスターの一部である請求項 49 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(51) 前記流体の特定の成分の濃度を決定するために流体を前記組織から引き出し、この流体を分析するために物質濃度センサを含み、前記電子手段はこの濃度決定に基づいて薬物供給を制御する請求項 2、11、20、92、37 のいずれか 1 項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(52) 前記物質濃度センサは、

(a) 付勢されたとき超音波感知パルスを発生する超音波センサ変換器と、

(b) 前記超音波センサ変換器を付勢する付勢手段と、

(c) 前記皮膚組織に隣接する空洞を含み、前記超音波センサ変換器により発生された超音波感知パルスを前記組織に焦点を結ぶための集束手段であって、集束手段により焦点を結んだ前記超音波感知パルスは流体が前記組織から前記皮膚を通して前記空洞に引込ませる集束手段と、

(d) 前記流体中の物質を感知するため前記空洞中に設けられた物質感知変換器と、

(e) 前記物質感知変換器により感知された前記物質の濃度を決定するため前記物質感知変換器に結合された分析手段とを含んでいる請求項 51 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(53) 前記超音波センサ変換器が平坦であり、前記組織の皮膚表面に平行な面に位置する請求項 52 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(54) 前記集束手段は平凹レンズであり、前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記超音波センサ変換器は前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項 53 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(55) 前記物質感知変換器が I S F E T である請求項 54 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(56) 前記物質感知変換器が 2 層の導電材料の間に位置するポリビニリデンフッ化物の薄膜から形成されたサンドウィッチ構造である請求項 54 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(57) 前記集束手段が平凹レンズであり、前記レンズの凹面が前記皮膚組織に

面するように位置され、前記変換器は前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項52記載の超音波経皮薬物供給システム。

(58) 前記超音波刺激パルスの周波数が5kHz～1MHzの範囲にある請求項57記載の超音波経皮薬物供給システム。

(59) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが50MHz～300MHzの範囲にある請求項58記載の超音波経皮薬物供給システム。

(60) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項59記載の超音波経皮薬物供給システム。

(61) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が50MHz～300MHzの範囲の下端部にある請求項60記載の超音波経皮薬物供給システム。

(62) 前記超音波感知パルスが3MHz～50MHzの範囲にある請求項61記載の超音波経皮薬物供給システム。

(63) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが50MHz～300MHzの範囲にある請求項57記載の超音波経皮薬物供給システム。

(64) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波

である請求項63記載の超音波経皮薬物供給システム。

(65) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの基本周波数が50MHz～300MHzの範囲の下端部にある請求項64記載の超音波経皮薬物供給システム。

(66) 前記超音波感知パルスの前記周波数が3MHz～50MHzの範囲にある請求項65記載の超音波経皮薬物供給システム。

(67) 流体を組織から引出して流体中の物質の濃度を決定する非侵入型装置において、

(a) 容器と、

(b) この容器を皮膚細胞に取付ける取付け手段と、

(c) 付勢されるとき超音波エネルギーを発生するための前記容器内に位置された超音波変換器と、

(d) 前記超音波変換器を付勢するための付勢手段と、

(e) 前記容器が皮膚組織に取付けられるとき皮膚組織に近接する空洞を含み

、前記超音波変換器により発生された超音波エネルギーを前記組織に焦点を結ばさせるための集束手段であって、集束手段により焦点を結んだ前記超音波エネルギーは流体を前記組織から前記皮膚を通して前記空洞に引込ませる集束手段と、

(f) 前記流体中の物質を感知するための前記空洞中に取付けられた物質感知変換器と、

(g) 前記物質感知変換器により感知された前記物質の濃度を決定するため前記物質感知変換器に結合された分析手段とを具備する非侵入型装置。

(68) 前記超音波エネルギーの周波数が3MHz～50MHzの範囲にある請求項67記載の非侵入型装置。

(69) 前記超音波変換器が平坦であり、前記容器が皮膚組織に取付けられるとき前記皮膚組織の表面に平行な平面に位置している請求項67記載の非侵入型装置。

(70) 前記超音波エネルギーが3MHz～50MHzの範囲にある請求項69記載の非侵入型装置。

(71) 前記集束手段が平凹レンズであり、前記容器が皮膚組織に取付けられるとき前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記超音波変換器が前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項69記載の非侵入型装置。

(72) 前記超音波エネルギーの周波数が3MHz～50MHzの範囲にある請求項71記載の非侵入型装置。

(73) 前記物質感知変換器がISFETである請求項67、69、71のいずれか1項記載の非侵入型装置。

(74) 前記超音波エネルギーの周波数が3MHz～50MHzの範囲にある請求項73記載の非侵入型装置。

(75) 前記物質感知変換器が2層の導電材料の間に位置するポリビニリデンフッ化物の薄膜層で形成されているサンドウィッチ構造である請求項67、69、71のいずれか1項記載の非侵入型装置。

(76) 前記超音波エネルギーの周波数が3MHz～50MHzの範囲にある請求項74記載の非侵入型装置。

(77) 経皮薬物供給方法において、

(a) 皮膚組織上に調剤を含んだ貯蔵器を置き、

(b) 前記貯蔵器が第1の予め定められた時間にわたって置かれる領域の皮膚に超音波刺激パルスを供給し、

(c) 前記貯蔵器が前記第1の予め定められた時間に続く第2の予め定められた時間にわたって置かれる領域中の前記皮膚に可変周波数の超音波薬物供給パルスを提供し、

(d) 超音波刺激パルスを提供するステップを逐次的に反復し、その後、可変周波数の超音波薬物供給パルスを前記皮膚組織に供給するステップを有する経皮薬物供給方法。

(78) 前記超音波刺激パルスが前記皮膚組織に垂直に供給される請求項77記載の方法。

(79) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが傾斜角度で前記皮膚組織に供給される請求項79記載の方法。

(80) 1対の可変周波数の超音波薬物供給パルスが反対方向から傾斜角度で前記皮膚組織に同時に供給される請求項79記載の方法。

(81) 前記1対の傾斜角度で供給された超音波薬物供給パルスが共通の中心について回転方法で供給される請求項80記載の方法。

(82) 前記超音波の刺激パルスが5 KHz ~ 1 MHz の範囲に入る周波数を有している請求項77、78、79、80または81のいずれか1項記載の方法。

(83) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項82記載の方法。

(84) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項83記載の方法。

(85) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が前記50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある請求項84記載の方法。

(86) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが50 MHz ~ 300 MHz の

周波数範囲に入る請求項77、78、79、80または81のいずれか1項記載の方法。

(87) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項86記載の方法。

(88) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が50MHz～300MHzの範囲の下端部にある請求項87記載の方法。

(89) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記組織に与えられる時間中に前記組織の皮膚にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでいる請求項77、78、79、80または81のいずれか1項記載の方法。

(90) 前記超音波刺激パルスが5kHz～1MHzの範囲に入る周波数を有する請求項89記載の方法。

(91) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが50MHz～300MHzの周波数範囲に入る請求項90記載の方法。

(92) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項91記載の方法。

(93) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が前記50MHz～300MHzの範囲の下端部にある請求項92記載の方法。

(94) 別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項93記載の方法。

(95) 別の刺激パルスがレーザーパルスである請求項93記載の方法。

(96) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが50MHz～300MHzの周波数範囲に入る請求項89記載の方法。

(97) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項96記載の方法。

(98) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が50MHz～300MHzの範囲の下端部にある請求項97記載の方法。

(99) 付加的な刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項98記載の方法。

(100) 付加的な刺激パルスがレーザーパルスである請求項98記載の方法。

(101) 前記皮膚組織の温度が予め定められたパラメータを超過するとき前記別の刺激パルスの供給を終了するステップを含んでいる請求項 89 記載の方法。

(102) 前記超音波刺激パルスと前記超音波薬物供給パルスの前記組織への供給を制御するために前記組織から流体を引出し、前記決定結果を使用するステップを含んでいる請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(103) 前記組織から流体を引出す前記ステップが非侵入型方法で行われる請求項 102 記載の方法。

(104) 前記超音波刺激パルスが 5 KHz ~ 1 MHz の範囲に入る周波数を有している請求項 103 記載の方法。

(105) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 104 記載の方法。

(106) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 105 記載の方法。

(107) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が前記 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある請求項 106 記載の方法。

(108) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中に前記皮膚組織にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでいる請求項 107 記載の方法。

(109) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 108 記載の方法。

(110) 前記別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 108 記載の方法。

(111) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 104 記載の方法。

(112) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 111 記載の方法。

(113) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある請求

項 1 1 2 記載の方法。

(1 1 4) 前記可変周波数超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中に前記皮膚組織にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでい
る請求項 1 1 3 記載の方法。

(1 1 5) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 1 1 4 記載
の方法。

(1 1 6) 前記別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 1 1 4 記載の方法。

(1 1 7) 前記組織から流体を引出すサブステップが前記皮膚組織の上に空洞を
生成し、超音波感知パルスを前記空洞の下の前記皮膚組織に供給するサブステッ
プを有する請求項 1 0 3 記載の方法。

(1 1 8) 前記超音波刺激パルスが 5 K H z ~ 1 M H z の範囲に入る周波数を有
する請求項 1 1 7 記載の方法。

(1 1 9) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 5 0 M H z ~ 3 0 0 M H z
の周波数範囲に入る請求項 1 1 8 記載の方法。

(1 2 0) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 1 1 9 記
載の方法。

(1 2 1) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が 5 0 M H z ~
3 0 0 M H z の範囲の下端部に位置する請求項 1 2 0 記載の方法。

(1 2 2) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間
中にさらに別の刺激パルスを前記皮膚組

織に供給する付加的なステップを含んでいる請求項 1 2 1 記載の方法。

(1 2 3) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 1 2 2 記載
の方法。

(1 2 4) 前記別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 1 2 2 記載の方法。

(1 2 5) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 5 0 M H z ~ 3 0 0 M H z
の周波数範囲に入る請求項 1 1 7 記載の方法。

(1 2 6) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 1 2 5 記
載の方法。

(127) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの基本周波数が $50\text{ MHz} \sim 300\text{ MHz}$ 範囲の下端部に位置する請求項 126 記載の方法。

(128) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中にさらに別の刺激パルスを前記皮膚組織に供給する付加的なステップを含んでいる請求項 127 記載の方法。

(129) 前記付加的な刺激パルスは赤外線エネルギーパルスである請求項 128 記載の方法。

(130) 前記付加的な刺激パルスがレーザパルスである請求項 128 記載の方法。

(131) 流体を組織から引出し、流体中の物質濃度を決定する非侵入型方法において、

(a) 前記皮膚組織に対して隣接して配置された空洞を生

成し、

(b) 流体を前記空洞に引き込ませるように前記空洞領域中の前記皮膚組織に超音波エネルギーの焦点を結ばれたビームを供給し、

(c) 前記空洞に引き込まれた流体を分析するステップを有する非侵入型方法

。

(132) 超音波エネルギーの前記焦点を結ばれたビームの周波数が $3\text{ MHz} \sim 50\text{ MHz}$ の範囲にある請求項 131 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

超音波経皮薬物供給システム

技術分野

本発明は薬供給システム、特に経皮薬物供給システムに関する。

背景技術

最近、大多数の調剤薬（薬物）は診療で使用される場合、経口または注入により与えられている。注入は迅速であり血液流のルートに直接的であるが、苦痛、不安、時には汚染を生じることもある。さらに、注入は一定または持続した薬物供給を与えない。薬品が注射器により注入されるとき全ての投薬が体内に収められ、抽出されることができず、副作用が生じる。

経口投与によって調剤薬は肝臓による代謝作用を受ける。肝臓の代謝作用はある場合 90% まで調剤薬の効果を劣化する。特に、腸で吸収された経口薬物を受ける第 1 の器官は肝臓である、肝臓は体内の異物である分子を無毒にする。大部分の薬物の分子をレバーは異物とみなす。結果として、特定の薬物の可成りの量は肝臓による薬物分子の無毒作用により体内の他の場所に到達しない可能性が高い。無毒作用の程度は人によって変化し、体内の残留物の吸収で残された量の薬物の影響により副作用の原因になる人もいるし、ならない人もいる。特に重要なことは、肝臓の代謝作用による効率の低下は経口による薬物量を増加し、不所望な副作用と胃の過敏

性につながる。即ち、体が必要とするよりも通常は多量である口からの薬物量は副作用を起こす。さらに、投薬量の必要量は個々の人により異なり、経口薬物の製造業者により決定された予め定められた量を使用する個人の投薬量を調整することは困難である。注射器の注入と同様に、薬物が口から投与され吸収されるとき薬物は全て体内にある。副作用が生じたならば作用を停止するように薬物を除去することが困難である。それでもやはり、投与が容易で注入で必要とされるような導管注入方法の必要が避けられるので、経口投与が現在では調剤薬を与えるのに最も好ましい方法である。

大人の皮膚構造は 3 層に分けられる。実際の表皮層の一部である角質層は外部

の環境に対する皮膚防衛の第1の層である。角質層は外傷を吸収する能力を持ち、水分の不足と微生物およびその他の物質の侵入に対する適切な保護を維持している。角質層は15~20の細胞の厚さである。人体の多くの部分では角質層は非常に薄く、しばしば数ミクロン以下である。角質層の内部細胞空間は容積が約30%である。内部細胞空間は、脂質組成物により充満され、これは理想的に伝達隔壁を形成するのに適している。角質層の内部層は粒状細胞（非常に湿気のある）に接触しており、外部層は乾燥した環境と接触している。従って、実質的な水分含有量勾配は角質層を横切って存在する。

第2の層は表皮層であり、これは堅密な結合により粘弾性マトリックスに結合された表皮細胞から構成されている。結合間には多数の細胞リンパ球要素と酵素と他の抗菌剤を含ん

でいる非常に絡み合った液体充満の余分の細胞空間がある。表皮層は人体の主要な保護隔壁である。その基礎細胞は代謝作用と付加的な水分隔壁機能を提供する。表皮隔壁は角質層がなくても特に脂質の余分の細胞相をもたない水溶剤に対して優れた防衛構造を提供する。酵素の働きは化学的、酵素または熱処理により制御されるか不活性にされる。

最も内部の層は真皮層である。真皮層は約40キロドルトン以下の既知の透過性の基礎薄膜上に位置する基礎的な初期細胞から構成されている。特定の刺激要素が存在しなければ、大きな分子重量の材料は基礎薄膜を横切ることはできない。

基礎薄膜より下には人体の器官の微小循環網（即ち血管）の最終状態をもつ大多数の毛管ループが存在する。毛管ループは現在の受動的な経皮性の薬物供給システム（後述する）の目標である。多数の毛管ループが存在するので、大きな表面領域が流体の体系的な交換に有効である。

3つの全ての皮膚層を貫通しているのは種々の成長状態—テロゲン、アナゲン、カタゲンの多数の毛胞である。毛胞の成長段階は毛胞の深さに関連し、後期アナゲン毛胞は最も深く最も発達した毛細血管の供給部に近い。毛胞の中心線は取巻かれた毛細血管供給部から5ミクロンよりも近く位置している。角質層は皮膚

レベルで毛胞の陥入を伴い、毛胞の深さの約半分まで続いている。毛胞を囲む感覚神経網は毛先の肉体的刺激に反応する。従って、感度の高い反応システムが皮膚の毛胞領域に存在する。皮膚表面上の毛胞密度は $100/cm^2 \sim 900/cm^2$ の位置に従って変化する。

注射器以外に、薬物が皮膚不活性と活性拡散を通じて伝達されることができる2つの方法が存在する。不活性拡散は皮膚表面上の貯蔵器に濃縮した薬物を置き、薬物が不活性に皮膚を通じて体内に拡散することを可能にする方法を含んでいる。ほとんど全ての分子が皮膚を通過して体内に侵入しないようにする皮膚の自然隔壁が存在するので、皮膚を通り、最初に血液流により、そして身体により吸収される貯蔵器からの分子は少ない。

自然の皮膚の隔壁のために、皮膚を通り人体の皮下微小循環領域、即ち下部の血管に適切に拡散される調剤は少ない。皮膚を通過して拡散する最も適切な薬物はクロニジン、ニトログリセリン、スポコラミン、エストロジオールである。これらの薬物は非常に低いプラズマ濃度で有効であるので、これらは小さい不活性皮膚パッチを使用して供給されることができる。 10 ng/ml プラズマ濃度は不活性な経皮薬物供給が有効でない指数以上の平均指数として産業上任意に適合されている。この濃度レベルは $150,000\text{ ng/ml}$ の濃度が実効的であることを必要とするアスピリン等の成功率が高い不活性経皮供給の可能性を減少する。現在、アセトアミノフェン、シメチジン、インドメタシンは不活性の経皮薬物供給システムにより伝達されることができない。

濃度レベルに加えて、分子サイズは薬物吸収の不活性拡散に関する問題である。皮膚の自然隔壁は大きな分子からなる薬物の吸収を制限または阻止する。それ故、不活性拡散では、薬物が体内で有効であれば、非常に低い投与量で適切に作用

し、皮膚が体内への進入を許容する分子サイズでなければならない。不活性拡散により皮膚を通過する大きな投与量の吸収を可能にする溶剤として化学エンファンサは調査されているが、連邦薬剤管理局 (FDA) の必要条件を通過するのに

十分であり／または市場で適切であるものはない。

薬物が皮膚の隔壁を通過する潜在的で、より実行可能である方法は皮膚を通過し同時に伝達速度を制御する薬物分子を“押す”或いは“引張る”活性エネルギーを使用することである。エネルギー駆動システムは多量の薬物が短時間または可変の時間枠内で伝達されることを可能にする。潜在的なエネルギー駆動システムは大きな分子重量の薬物が短時間に皮膚の隔壁を通過することを許容する。

2つのタイプの活性経皮薬物供給が提案されている。第1のものは電離療法と呼ばれ、薬物を荷電するために直流電流を使用するシステムである。電氣的に荷電された薬物は皮膚中に伝達される。今日まで、このような装置で使用されたただ1つの薬物はリドカインである。リドカインは局部麻酔に使用されている。広範囲の調査が現在、薬物供給用の電離療法の使用について調剤産業で行われている。この供給方法は低速であり、経皮薬物供給で使用される薬品数を増加する。さらに、不活性拡散と比較すると、伝達はよりよく制御される。

活性薬物供給の他方の方法はエネルギー源として超音波を使用するものである。種々の理由で、この方法による薬物供給結果は一般的に一貫していない。過去の実験結果は反復が困

難である。厳密には、皮膚に接触する薬物分子に与えられた超音波放射圧力は経皮貫通速度を増加することができることが数十年間にわたって知られている。作用の機構は不明瞭であり、境界刺激効果、陥没によるマイクロチャンネル発生、皮膚にポンプする薬物への直接的な放射圧力等、研究者により論が異なっている。

ある研究者は超音波と特定の薬物構造の相互作用の研究を行っている。ある研究者は超音波フィールドを皮膚および関連構造よりも薬物分子に適用している。他の研究者は超音波が経皮部分に含まれる薬物のポリマー構造を分解するのに実効的であることを示している。これらの研究者の目的はポリマーマトリックスからの薬物の解放速度を変更することである。米国特許第4, 657, 543号、第4, 767, 402号、第4, 780, 212号、第4, 821, 740号、第4, 948, 587号、第4, 953, 565号、第5, 007, 438号明細書は前述の研究結果のいくつかを記載している。特

許協力条約（PCT）出願第91/12772号明細書と、独国特許第27 56 460号明細書を参照しても良い。全てではないがほとんどの前述の特許明細書は、供給方向の制御、周波数とパワーレベルの制御、デューティサイクルの制御についての説明が欠如または示されておらず、多くの他の制御要素を無視している。

薬物供給エンファンサ設計の種々の基準が設けられている。これらは（i）エンファンサは薬物反応を出してはならない。

（ii）エンファンサは作用において特殊であるべきである。

（iii）エンファンサは予測可能な期間で直ちに作用される

べきであり、作用は可逆性であるべきである。（iv）エンファンサは化学的物理的に安定であり、薬物構造の全ての成分と両立可能であるべきである。（v）エンファンサは無臭、無色、無味であるべきである。（vi）エンファンサは無毒で、非アレルギー性で無刺激であるべきである。これらの基準は全ての経皮薬物供給強化方法、化学と非化学との両者に対する僅かな変更に便宜的に適用されることが出来る。前述のこれらの全ての基準を満たす今日有効な単一の薬物供給強化方法は存在しない。有機エンファンサは皮膚に供給後、すぐに口内で特徴的な臭気の味覚を発生する。幾つかのアルコールまたは溶剤ベースのエンファンサは強烈な皮膚の刺激を起こし、湿疹反応につながりかねない。電離療法滴定等の装置ベースのエンファンサは全ての基準をより満足させやすいが、広帯域スペクトルの通常の適用性、作用特性、作用の可逆性、非刺激性の面で不十分である。

後述の説明からよりよく理解されるように、本発明は外部の装置ベースの貯蔵器と、人体等の器官の皮面下の微小循環網との間の大きな分子重量の物質（例えば大きな分子重量薬物）の拡散を強化する活性な経皮薬物供給システムを提供することに関する。これは多重周波数、多方向表面下波が効率的で制御可能な方法で皮膚を通して大きな分子重量の物質を拡散することを可能にする方法によって器官の皮膚システムを刺激するために超音波エネルギーを使用することにより達成される。

発明の要約

本発明によると、超音波経皮薬物供給システムが提供されている。特に、本発明により形成された経皮薬物供給システムは超音波を発生する超音波変換器を含んでいる。超音波は蓄積された調剤（例えば薬物）を解放し、人体等の皮膚を通して薬剤を変換器の下の血管に移動させる。経皮薬物供給システムは解放される薬物を蓄積するための貯蔵器を有するハウジングを含んでいる。貯蔵器は超音波的に制御可能なポリマー薄膜により皮膚から分離されている。その代りに、超音波で制御可能なポリマー薄膜は放出される薬剤を蓄積することができる。粘着剤は供給システムを皮膚に付着する。空洞は超音波変換器の構造により限定される。超音波変換器構造は皮膚組織中に超音波刺激を発生する刺激変換器と、ポリマー薄膜と皮膚を通して薬物を血管組織に移動する少なくとも1つのポンプ（薬物供給）変換器とを含んでいる。好ましくはハウジングに設けられている制御電子装置は刺激変換器と少なくとも1つのポンプ変換器の動作を制御する。

本発明の他の観点によると、変換器構造は切頭円錐形状である。

本発明のさらに別の観点によると、刺激変換器は円錐の上部に位置され、少なくとも1つのポンプ変換器は円錐の壁に位置されている。

本発明の付加的な観点によると、円錐の上部は刺激変換器により限定され、これは平面で円形の形状であり、円錐の側壁はそれぞれポンプ変換器を形成する複数の変換器セグメントにより限定されている。好ましくは、平面の円形変換器の

共振周波数は変換器セグメントの共振周波数よりも小さい。

本発明のさらに別の観点によると、変換器と貯蔵器との間には変換器の集束レンズとして機能する薬物不透過性ラミネートが位置している。

本発明の別の観点によると、予め定められた時間（10～20秒）で好ましくは5 KHz～1 MHzの範囲にある第1の周波数で刺激変換器を付勢することにより制御電子装置は超音波刺激パルスを皮膚に供給する。刺激パルス期間の間に、ポンプ変換器セグメントの付勢により制御電子装置は可変周波数の超音波ポンプパルスを提供する。好ましくは、可変周波数の超音波ポンプパルスは50 MHz～300 MHzの範囲にある。

本発明のさらに別の観点によると、皮膚温度センサが薬物を受ける皮膚の温度

を感知するためにハウジング中に位置されている。温度情報は超音波が皮膚の温度を熱くしすぎないようにするため制御電子装置により使用される。

本発明のさらに別の観点によると、薬物供給システムはまたハウジング中に赤外線（IR）またはレーザエミッタのような1以上の付加的な刺激変換器を含んでいる。動作サイクル中の可変周波数の超音波ポンプ期間中に、付加的な刺激変換器は刺激パルスを選択された間隔で放射する。付加的な刺激パルスは皮膚を加熱および／または皮膚で付加的な超音波を発生することにより薬物供給システムの動作を高める。

本発明のさらに別の観点によると、可変周波数の超音波ポンプパルスは対向する変換器セグメントに供給される。

本発明のさらに別の観点によると、可変周波数の超音波ポンプパルスは回転方法で交互に1対の変換器セグメントに供給される。

本発明のさらに別の観点によると、薬物供給システムは薬物供給効率を感知し、薬物供給速度を制御するための結果的な情報を使用するためのセンサを含んでいる。

本発明のさらに他の観点によると、独立型装置として機能するセンサは空洞、超音波変換器、集束レンズ、空洞内に位置する物質感知変換器、および超音波変換器用のエネルギー電子装置、物質感知変換器の出力を評価する試験データプロセッサとを含んでいる。空洞は皮膚と超音波変換器に対して並置され、集束レンズは均等な大きさにされ、本体の流体が空洞に引き込まれるように付勢される。

要約すると、本発明は新たな改良された経皮薬物供給システムを提供する。経皮薬物供給システムは薬物供給を強化するための超音波を使用する活性システムである。比較的低周波数の超音波パルスは人体等の神経システムが皮膚の熱または打撃のような皮膚の外傷により刺激される方法と同様に、人体等の神経システム組織を励起または刺激する。当業者に理解されているように、流体が外傷領域に移動することができるように皮膚外傷刺激は真皮の上皮成長因子結合（即ち基礎）薄膜と毛管の内皮結合点との両者を開かせる。本発明は皮膚を通して貯蔵器から微小循環網組織の端部を形成する毛管ループに薬物をポンプ駆動するためこ

これらの開口を利用する。ポンプは刺激パルス間でのポンプ変換器セグメントの付

勢によって皮膚へ可変周波数の超音波ポンプパルスを供給することにより達成される。可変周波数の超音波ポンプパルスを受ける変換器セグメントが切頭円錐の壁を形成するので変換器により発生される超音波は傾斜角度で皮膚の下部に衝突する。超音波は皮膚細胞の第1の層で最初に薬物を受けるように皮膚表面に大きな開口を最初に生成するポンプ動作を生成する。受けられた薬物は皮膚を通して、超音波が内部方向に相互に離れたり、近接したりして交互に皮膚細胞を移動することによってポンプ駆動される。薬物はまた毛胞を囲む穴と汗腺組織を通じて送られる。

本質的には、本発明により超音波は皮膚表面のチャンネルを開き、流体に溶解している薬剤をチャンネルを通して、皮膚の第2の層、即ち表皮の細胞間のチャンネルを通して薬剤を押込むことに使用される。超音波はまた皮膚の最も深い層即ち真皮の細胞を開く。真皮は1つの細胞の厚さである細胞層であり、皮膚の免疫を制御し、角質層を新しくするため皮膚の上部表面に泳動する細胞を発生する。通常、この層は例えば昆虫に噛まれたときの外傷、局部感染または化学的刺激等の刺激を除いて浸透に対して閉じられている。超音波は表皮の基礎層を開口する。皮膚に加えて、超音波は毛胞と汗腺孔を囲むチャンネルを通して薬剤をポンプ駆動する。(大きな分子をもった薬物を含んでいる) 大量の多数の薬物は本発明を用いて皮膚を通じて投与されることができる。

皮膚の基礎層の下に直接位置され毛胞および汗腺の孔を包囲する血管の束またはループは投与された薬剤を受ける。薬

剤が毛管に入ると、人体の体系すなわち血液循環に吸収され必要とされるところに伝達される。

本発明のある実施例では、付加的な刺激がサイクルのポンプ期間中にIRまたはレーザ放射装置により与えられる。皮膚の過剰な加熱は予め定められたレベルを超過すると皮膚の刺激を終了することによって阻止される。さらに、薬物供給のフィードバック制御は本発明のある実施例で与えられている。すぐれたセンサ

はプラズマと、伝達される薬物の効果に関連する人体の侵入型流体に含まれる物質の大きさを決定する。センサは、物質感知変換器を収納する空洞に流体を引き込む方法で構成され方向付けされる超音波変換器と集束レンズとを含んでいる。センサは薬物供給システムと分離した離れている独立型装置として使用されることができる。

図面の簡単な説明

本発明の前述の観点と多数の付随する利点は容易に認識され、同時に添付図面を伴った後述の詳細な説明を参照してよりよく理解されるであろう。

図 1 は人体の皮膚の一部分の 3 次元図である。

図 2 は毛胞の成長サイクルを示した順序図である。

図 3 は人体の異なった領域の毛胞の典型的な挿入角度を示した一連の図である。

図 4 は薬物が皮膚を通して人体の細胞に入る種々の通路を示したフロー図である。

図 5 は本発明により形成された経皮供給システムのブロック図である。

図 6 は図 3 で示された経皮薬物供給システムの構造装置の断面を含む斜視図である。

図 7 は図 6 で示された経皮薬物供給システムの超音波変換器構造部の斜視図である。

図 8 は図 5 で示された超音波変換器構造の変換器部分の平面図である。

図 9 は図 5、6 で示された超音波経皮供給システムの電子制御部分のブロック図である。

図 10 は図 5、6 で示された超音波経皮供給システムの薬物供給サイクルを示したタイミング図である。

図 11 は図 7 で示された超音波変換器構造とその構造により囲まれた薬物貯蔵器の断面図である。

図 12 は図 11 で示された超音波変換器構造により発生された皮膚の表面を横切る波の動作を示した平面図である。

図 1 3 は皮膚に垂直に超音波変換器信号を与えた効果を示している細胞の模式図である。

図 1 4 は傾斜角度で超音波変換器信号を皮膚に供給する効果を示している細胞の模式図である。

図 1 5 は本発明により形成された超音波経皮薬物供給システムの別の実施例の構成装置の断面を含む斜視図である。

図 1 6 は図 1 5 で示された超音波経皮薬物供給システムの電子制御部分のブロック図である。

図 1 7 は図 1 5 で示された超音波経皮薬物供給システムの薬物供給サイクルを示したタイミング図である。

図 1 8 は本発明により形成された超音波経皮薬物供給システムの別の実施例のブロック図である。

図 1 9 は図 1 8 で示された本発明の実施例の構成装置の断面を含む斜視図である。

図 2 0 は図 1 8、1 9 で示された超音波経皮薬物供給システムの電子制御部分のブロック図である。

図 2 1 は図 1 8、1 9 で示された本発明の実施例の薬物供給サイクルを示したタイミング図である。

図 2 2 は本発明により形成された物質濃度センサの部分的構成図および部分的ブロック図である。

図 2 3 は図 2 2 で示された物質濃度センサで使用されるのに適した物質感知変換器の部分的構成図および部分的概略図である。

図 2 4 は図 2 2 で示された物質濃度センサで使用されるのに適した別の物質感度変換器の構成図である。

図 2 5 は本発明により形成された超音波変換器薬物供給システムの別の実施例の構成装置の断面を含む構成図である。

図 2 6 は図 2 5 で示された超音波経皮薬物供給システムの電子制御部分のブロック図である。

図 27 は図 25 で示された本発明の実施例の薬物供給サイクルを示したタイミング図である。

図 28 はハウジングから分離して示されている本発明の実施例の置換可能な薬物キャニスター部を示した分解斜視図である。

図 29 は図 26 で示された本発明の実施例のマイクロプロセッサの動作を示した主フロー図である。

図 30 は図 29 で示された初期化と物質濃度決定の主フロー図である。

図 31 は図 30 で示された主フロー図の初期皮膚温度決定および刺激パルス部供給部分のフロー図である。

図 32 は図 29 で示された主フロー図の薬物供給部のフロー図である。

好ましい実施例の詳細な説明

後述の説明からよりよく理解されるように、本発明は神経システム組織を“麻痺”させる方法で皮膚を励起し、皮膚を通して貯蔵器から（例えば薬物等の）調剤を皮膚表面の丁度下にある毛管ループにポンプするように超音波エネルギーを使用する活性経皮薬物供給システムを提供する。本発明の現在好ましい実施例を説明する前に、本発明をより容易に理解できるように皮膚の簡単な説明を行う。

図 1 で示されているように、皮膚は 2 つの主要な層、即ち表皮 31 と真皮 33 とを含んでいる。真皮 33 の下に位置するのは皮下組織 35 であり、その下には深い筋膜 37 と筋肉 39 がある。表皮 31 と真皮 33 を通って毛胞 41 が突出している。図 2 で示されているように、毛の年齢に応じて、毛胞は真皮層 33、または表皮または真皮層近くの皮下組織で終端している。図 3 で示されているように、毛胞の角度は毛胞の位置により 30° と 60° の間で変化する。

汗孔 43（図 1）は真皮 31 と表皮層 33 を通って延在し、皮下組織 35 中に位置する汗腺 45 で終端する。筋肉 39、筋膜 37、皮下組織 35 を通って延在するのは組織の静脈と動脈の分岐 47 a,

47 b, 47 c … および 49 a, 49 b, 49 c … である。静脈と動脈の分岐は毛管ループ 51 で終端し、これは組織の微小循環網の最終段階を有する。毛管ループは真皮と

表皮の境界、毛胞の隣接領域に位置し、汗腺45に近接し、他の種々の領域に位置する。

本発明は、薬物の作用と、皮膚表面に位置する薬物貯蔵器から人体細胞および毛管ループ51へ伝達可能なタイプの薬物との両者を強化するため超音波エネルギーを使用する活性経皮薬物供給システムを提供する。図4で示されているように種々の通路は薬物が人体等の皮膚組織表面から細胞組織に移動するために存在する。1つの通路は毛胞と汗腺を通して毛管ループへ通じる。毛管ループへの別の通路は人体細胞を包囲する外部細胞流体を通る。第3の通路は細胞即ち細胞一体プロテインの内部および内細胞チャンネルを通る。毛管ループに入る薬物は血管循環系と人体毛管系を通して人体細胞に伝達される。さらに、外部細胞流体の内細胞チャンネルは人体細胞に対する直接通路を生成する。

局部治療処理の場合を除いて、経皮により投与された薬物の主要通路は毛胞と汗腺を通る。次に重要な通路は外部細胞流体通路である。最低速度または効率の少ない通路は細胞の内部および内細胞チャンネルを通る通路である。局部的治療処理の場合、主要通路は外部細胞通路であり、その後に毛胞と汗腺通路と、内細胞チャンネルが続いている。

後述の説明から理解されるように、本発明は (i) 真皮-表皮結合または基礎薄膜と、 (ii) 毛管の内皮細胞結合とを

開き、それから蓄積された薬物を皮膚を通じて毛管ループにポンプする方法で皮膚を最初に刺激するために超音波を使用する活性経皮薬物供給システムを提供する。予め定められた時間 (10~20秒) に皮膚を通して比較的低周波数 (5 KHz~1 MHz) の超音波刺激パルスを提供することによって刺激が加えられる。その後、より高い可変周波数 (50 MHz~300 MHz) パルスが皮膚に対して傾斜角度で与えられる。傾斜角度で与えられたパルスは薬物を刺激パルスにより生成された開口を通してポンプするポンプ動作を発生する。本発明のある実施例はまた物質 (薬物) 濃度の試験のために人体の流体をチャンバに引込むため超音波を使用する。試験結果は薬物供給の制御に用いられる。さらに物質濃度センサは独立型装置として使用されることができる。

図5は本発明の第1の実施例を示すブロック図である。図5で示されている本発明の実施例は、電源61、電子制御装置63、超音波変換器構造65、薬物貯蔵器67、ポリマー薄膜69、温度センサ71を含んでいる。ポリマー薄膜は孔が超音波により制御可能であるポリマー薄膜であり、即ち、ポリマー薄膜は超音波で制御可能なポリマー薄膜である。

また図5には、単一の小動脈74と、複数の毛管ループ76が結合している単一の細静脈75とを含んだ皮膚の一部73が示されている。図示された構造は図1に示された上述の毛管ループおよび血管の一例として示されたものであるが、それに限定されるものではない。

示されているように、温度センサ71とポリマー薄膜69は皮

膚73の表面に対して並置されている。薬物貯蔵器67はポリマー薄膜69の反対側に位置されている。変換器構造は貯蔵器の上部に位置され、より正確には図6で示され、後述されているように貯蔵器の周囲に位置する。電源は電子制御装置の制御下で超音波変換器構造に電力を供給する。電子制御装置は図9で詳しく示され後述される。

図6は図5で示されており前述された本発明の実施例の構成された装置の断面を示した斜視図である。図6は薬物貯蔵器67が切頭円錐の形状を有し、ポリマー薄膜69が切頭円錐の大きな側面の底面に沿って位置されていることを示している。図7、8で示され後述される変換器構造65は壁と切頭円錐の小さい側の頂面を限定する。変換器構造65と貯蔵器67との間には薬物不透過ラミネート77が配置されている。薬物不透過ラミネートは貯蔵器67に含まれる薬物に対して透過不可能であることに加えて、変換器構造67を形成する変換器用の集束レンズとして機能する。このことに関して、好ましくは薬物不透過ラミネートはフレネルレンズである。

温度センサ71はポリマー薄膜の縁部に位置されている。ポリマー薄膜69と温度センサ71を包囲して粘着性のフィルムシール79が設けられている。電源61、電子制御装置63、変換器構造65、および残りのセグメントは全て帽子形のハウジング81内に取付けられている。粘着シール79と薄膜69は帽子形ハウジング61の開放端

を閉じている。所望ならば、カプセル化材料83が電源61と電子制御装置63を支持し、密封するために使用されることができ、変換器構造65に対して支持を提供す

る。図29で示され、後述されるように、好ましくは薬物不透過ラミネート77とポリマー薄膜69は帽子形ハウジング81内に取外し可能に取付けられた密封キャニスターを形成する。

図7、8で示されているように、変換器構造65は変換器構造65により形成される切頭円錐の小さい側の頂面を限定する平坦な円形変換器85を含んでいる。均一な大きさにされ、均一な間隔の複数の変換器セグメント87a、87b、87c、87d…は切頭円錐の側壁を限定する。好ましくは均一な大きさにされ均一の間隔の変換器セグメントの数は偶数である。一方、変換器セグメントの平面図である図8で示されているように、変換器構造の図示された実施例は12個のセグメントを含み、この個数は例示であり、数を限定するものではない。好ましくは、平坦な円形変換器の共振周波数は変換器セグメントの共振周波数よりも低い。例えば、平坦な円形変換器の共振周波数は1MHzであり、変換器セグメント87a、87b、87c、87d…は50MHzである。

図9は電子制御装置63の機能ブロック図である。ブロック図はクロック60、パルス変調器62、手動刺激調節装置64、パルス発生器66、超音波変換マルチプレクサ68を具備している。図9はまた温度センサ71と変換器アレイ65を示している。クロック60は変換器セグメント87a、87b、87c、87d…に供給されるポンプパルスの最高周波数以上の速度でクロックパルスを発生する。パルス変調器62はクロックパルスを適切なレベルに分割し、パルス発生器66の動作を制御する制御パルスを発生し、従って適切な振幅と長さ（デューティサイクル）

と周波数は増幅器がパルス発生器の出力を図10で示され後述されているシーケンスで変換器構造の平坦な円形変換器85と変換器セグメント87a、87b、87c、87d…に結合するようにマルチプレクサに供給される。説明を容易にするために、マルチプレクサを動作させる回路は良く知られているので、マルチプレクサの制御システムは図9では示さない。

手動刺激調節装置はパルス変調器に結合され、後述の方法で貯蔵器から組織まで供給される薬物の量を制御する方法でパルス変調器の動作を制御する。即ち、手動刺激調節装置は、薬物供給サイクルを開始させ、パルス発生器に供給制御パルスのシーケンスをマルチプレクサ、変換器構造85の変換器に送信させるパルス変調器の能力を制御する。

温度センサはパルス発生器に接続され、皮膚温度が予め定められたレベル以上に上昇したならば、パルス発生器が供給パルスのシーケンスを変換器構造に供給することを阻止する。従って温度センサは安全装置として機能する。

図10は薬物供給サイクル、又は特に平坦な円形変換器85と変換器セグメント87a、87b、87c、87d…への超音波パルスの供給のシーケンスを示しているタイミング図である。図10で示されているように、パルス発生器66により発生された超音波刺激パルスはまずマルチプレクサ68により平坦の円形変換器85に供給される。好ましくは刺激パルス周波数は5 KHz ~ 1 MHz の範囲にある。超音波刺激パルスは真皮-表皮結合薄膜および毛管の内皮細胞結合を開口するのに適切な予め定められた時間 ($0 - t_1$) にわたって平坦な円形変換器85に供給される。予め定められた期間は刺激パルスに含まれるパワーと真皮-表皮結合薄膜および毛管内皮細胞結合が開かれる時間、即ち、皮膚が正常に戻る時間に依存する。例えば、約20秒間で約0.2ワットを含んだ1 MHz のパルスの供給の結果として真皮-表皮結合と内皮細胞結合薄膜と毛管内皮細胞結合が約5分間開いている状態になる。約20秒間0.3ワットを含んだ1 MHz のパルスの供給は真皮-表皮結合薄膜と毛管内皮細胞結合が約20分間開いた状態になる。非常に長い時間、同一周波数とパワーの刺激パルスを供給しても開口している時間が著しく延長することはない。反対に、20秒間に同じ周波数(1 MHz)で3ワット(これは許容できない程度に高い)にパワーを増加すると、30分以上に開口時間を増加する。

超音波刺激パルス期間(即ち時間 $t_1 - t_2$)の間で、より高い可変周波数超音波ポンプパルスが超音波変換器セグメント87a、87b、87c、87d…に供給される。パルス発生器

66により発生される可変周波数の超音波パルスはマルチプレクサ68により回転して対向する1対の変換器セグメントに供給される。特に可変周波数のシーケンスは最初に1対の対向する変換器セグメントに供給される。好ましい最初のポンプパルス周波数は例えばセグメントの50MHzの共振周波数である。共振周波数がある長さの時間で与えられた後、第2、第3高調波（100MHzと150MHz）のパルスが予め定められた時間に順次供給される。所望ならば第4、第5、第6高調波でのパルス列はその後、引続き供給されることができる。高調波シーケンスが1対の対向する変換器セグメントに供給された後、サイクルは次の隣接する対の対向する変換器セグメントが一方または他方の方向即ち、時計回りまたは反時計回りに反復される。即ち、最初に共振または基本周波数のパルス列が、次に1対の対向する変換器セグメントに供給され、その後、第1の高調波と第2の高調波等、パルス列が続く。パルスは経皮薬物供給サイクルが終了するまで連続的にこのような回転方法で供給される。約50MHzの共振または基本周波数は50MHz信号の波長が人体細胞間の距離の約二倍であるので重要である。結果として、ポンプエネルギーは約1つの細胞距離だけエネルギーを受けた細胞を移動させる。後述の説明からよりよく理解されるように、人体細胞のポンプ動作は部分的に貯蔵器に蓄積された薬物を種々の皮膚通路を通して血液流中に移動させる。t₂の後、温度センサにより禁止されない限りサイクルが反復される。

図11～13はさらに本発明の動作を示している。前述し

たように、超音波刺激パルスは予め定められた時間にわたって、平坦な円形超音波変換器85に供給される。平坦な円形の超音波変換器85が皮膚に水平に位置するので、刺激パルスは軸に沿って進行して皮膚に衝突し、最初に点Aに垂直に衝突する。前述したように、刺激パルスは真皮-表皮結合薄膜と毛管内皮細胞結合を開口する。刺激パルスが適切な時間だけ与えられた後、より高い可変周波数の超音波パルスは1対の対向した変換器セグメントに前述したように回転方法で順次与えられる。変換器セグメントが皮膚表面に関して傾斜して設けられているので、対を成している変換器セグメント87a～87gにより発生される超音波は図11のラインb、cで示されているように傾斜した角度で衝突する。衝突はそれぞれ

点B、Cを中心とされる。より高い可変周波数の超音波パルスは皮膚中に対向して動く波を発生する。点Bで衝突する超音波は皮膚波b 1、b 2、b 3、b 4…を生成し、これは点C方向に移動し、点Cで衝突する超音波は皮膚波c 1、c 2、c 3、c 4…を発生し、これは点B方向に移動する。この結果として波は貯蔵器67に位置する薬物を最初にポリマー薄膜69と皮膚を通して血管に移動させるポンプ動作を生じさせる。変換器セグメントの正面に位置する薬物不透過ラミネート77により形成されるフレネルレンズの焦点距離と共に変換器セグメントの傾斜角度は所望の侵入の深さを達成するように調節されることができる。下部の皮膚に関して軸b、cにより形成される傾斜角度が大きい程、超音波の侵入は深くなる。

図13、14は図11で示され前述されたように、超音波

が皮膚に垂直および傾斜角度の両方で与えられたときに生じるポンプ動作を示している。特に、図13は適切な周波数の超音波パルスが皮膚に垂直に供給されるときに生じる複数の皮膚細胞91と皮膚波のタイプを示している。認められるように、波が皮膚を通して移動するとき細胞は通常全て等間隔に隔てられている。

図14は適切な周波数の超音波が皮膚に直角に衝突するときに生じるものを示している。これが生じると、波が皮膚を通過するとき細胞91の間隔は変化する。最初に、皮膚表面でいくつかの細胞間隔が通常よりも大きくなり、他の細胞間隔は通常よりも近くなる。通常のものよりも大きな開口は血液流に伝達される薬物を生じる。波が移動するとき、下部皮膚細胞間隔は大きくなり、上部の皮膚細胞間隔は近接する。間隔におけるこの増加と減少は皮膚を通して皮膚表面に位置する薬物を下部の細胞と血管に移動する“ポンプ”作用を発生する。ポンプ作用は皮膚細胞だけに生じるのではない。類似のポンプ作用は、前述したように付加的な通路を血管に生成する毛胞チャンネルと汗腺の壁に沿って生じる。細胞間隔は増加および減少されるので、過去のものよりも大きい薬物分子が皮膚を通して血管中に移動されることができる。基本ポンプ周波数が皮膚細胞間隔の $1/2$ に等しいように選択されるためにシステムの効率性は高い。即ち、供給された超音波エネルギーの $1/2$ 波長が移動された細胞間隔

に等しいので与えられたエネルギーに対して最高の細胞動作が生じる。それより高い周波数と低い周波

数との両者の効率は低い。毛胞の角度の方向（図2、3）のために毛胞周辺のチャンネルを通る移動の効率は高い。

よりよく理解されるように、超音波刺激パルスは皮膚の外傷、即ち、皮膚への打撃または皮膚への熱の供給と同一の効果を発生する。怪我の場合、外傷は基礎薄膜と毛管系を開かせて流体を皮膚の怪我した部分に流れさせる。超音波パルスは同一タイプの開口を生成する。本発明は皮膚を通して薬物を組織の血液流中にポンプするように開かれる“ゲート”を利用する。神経系（および／または局部組織反応）のために皮膚は外傷が生じていないことをすぐに理解し、図10で示されているように供給されたエネルギーの大きさに応じて15～20分間（またはそれ以上）後に“ゲート”を閉じて超音波刺激パルスが再度供給されなければならない。前述したように超音波刺激パルスの好ましい周波数は5 KHz～1 MHzの範囲にある。

図15、16は本発明の別の実施例を示している。図15、16で示されている本発明の実施例は図5～9で示されている本発明の実施例に一般的に類似しており、同一符号で示されている類似素子は付加的な素子との相互作用に関する以外については説明しない。図5～9で示された本発明の実施例と図15、16で示された本発明の実施例との主な差は1以上の赤外線（IR）またはレーザエミッタ101の付加である。図15で示されているようにIRまたはレーザエミッタ101は電子制御装置に接続されている。図16で示されているように電子制御装置は付加的なパルス発生器102を含むように

変更されており、1以上のIRまたはレーザエミッタ101が含まれるならばマルチプレクサ104も含まれる。平坦な円形の超音波変換器85と、変換器構造65の変換器セグメント87a、87b、87c、87d…に接続されたパルス発生器66のように付加的なパルス発生器102はパルス変調器62により制御される。付加的なパルス発生器102の出力は付加的なマルチプレクサ104を介してIRまたはレーザエミッ

タ101に接続される。前のものと同じようにマルチプレクサ104用の電子制御装置はマルチプレクサの電子制御装置がよく知られているので図示されていない。さらにマルチプレクサタイミングが図17で示され、以下説明される。

温度センサ71はまたIRまたはレーザエミッタ101へのエネルギー供給を制限するために付加的なパルス発生器102に接続される。この限定接続は本発明の場合では皮膚で発生される大部分の熱が超音波変換器よりもIRまたはレーザエミッタで発生されるので重要である。

図17で示されているように、IRまたはレーザエミッタ101は可変周波数の超音波ポンパルスが前述の方法で変換器セグメント87a、87b、87c、87d…により皮膚に供給されている期間中に調整された間隔でパルスを放射する。IRまたはレーザエミッタパルスは本発明の動作を改良する。最良に理解されるように、IRまたはレーザエミッタパルスは血液流を生成する運動と類似の方法で血液流の増加により本発明の動作を改良する。これは薬物が人体を通して迅速に放散するように供給される。IRまたはレーザエミッタパルス

はまた皮膚への打撃により発生された衝撃波に類似した衝撃波を生成すると共に皮膚に熱を発生する。あるIR周波数が他のものよりも良好であることが発見されている。最良の周波数は500~800nm（ナノメートル）、1500~1700nm、2100~2300nm、3600~4100nm、10,000~10,900nmの範囲に入る。

図15は貯蔵器67と超音波の制御可能なポリマー薄膜69が単一ユニット68に結合できることを示している。単一ユニット68はまた放出される調剤を保持すると共に調剤の解放を制御する超音波の制御可能なポリマー薄膜である。単一層のポリマーまたは異なった超音波制御の特性を有する多重層のポリマーが使用されることができる。後者の場合、一方のポリマーは貯蔵器を構成し、他方は貯蔵器が適切な周波数の超音波がない状態で解放または流出をしないようにする。

図18~20は本発明の別の代りの実施例を示している。図18~20で示された本発明の別の実施例は図5~9で示された本発明の実施例に類似する。結果として、図15、16の本発明の実施例では、同様の参照符号は類似のセグメン

トで使用され、前に説明されたセグメントはそれ以上説明しない。図 5 ～ 9 で示されている本発明の実施例と図 18 ～ 20 で示されている本発明の実施例の主な差は薬物の効果を決定するために設計された物質濃度センサ111の付加である。

図 18 で示されているように薬物の効率センサは薬物効率信号を電子制御装置63に供給する。

図 19 で示されているように物質濃度センサ111はポリマ

ー薄膜69の周囲に隣接して位置される。代りに、薬物効率センサは薬物供給システムから離れて位置されている。とにかく物質濃度センサ111は好ましくは図 22 で示され後述されている超音波変換器機構を使用して皮膚から流体（血清）を引込む。抽出された流体は薬物供給システムの効率を決定するために分析される。分析結果は変換器構造65の動作と血管75への貯蔵器67に蓄積された薬物の伝達を制御するため電子制御装置63により使用される。

図 20 で示されているように、物質濃度センサ111を含めるのに加えて、電子制御装置63が変更されている。簡単なクロック／パルス発生機構を含むのではなく、電子制御システムは読取り専用メモリ（ROM）のような適切なメモリに蓄積されている制御プログラム118により制御されているマイクロプロセッサ116を含んでいる。マイクロプロセッサはパルス変調器62を制御し、これはマルチプレクサ68を介して変換器構造65の変換器に供給されるパルス発生器66により発生されるパルスの速度と特性を制御する。マイクロプロセッサはまた第2のパルス発生器112の動作を制御し、これは駆動パルスを物質濃度センサ111の一部を形成する変換器に供給する。後に説明する（図 22）物質濃度センサ111の一部を形成する物質感知変換器の出力は感知信号増幅器114を経てマイクロプロセッサ116に供給される。薬物濃度分析プログラム119は動作サイクル全体の物質濃度決定期間中にマイクロプロセッサ116の動作を制御する。

動作において、図 22 で示されている物質濃度センサの以

下の説明からよりよく理解されるように、第2のパルス発生器112は物質濃度センサ111に含まれる超音波変換器が流体を物質濃度センサ111の空洞に流れさせる

パルスが発生する。適切な物質感知変換器は拡散セル、ピエゾ電気センサ、パイロ電気センサまたは物質濃度センサ111の一部を形成するISFETセンサの形態を取り、流体中の予め定められた物質の濃度を決定する。感知信号増幅器114により増幅された後の決定結果は薬物分析プログラム119に従ってマイクロプロセッサ116により解析される。解析結果はこれまで説明した方法でパルス変調器62、パルス発生器66、マルチプレクサ68、変換器構造65を経て薬物の供給特性を制御するために使用される。温度センサ71の出力は皮膚温度が予め定められたレベルを越えるとき薬物供給速度を限定するためにマイクロプロセッサ116により利用される。

図21は図18～20で示されている本発明の実施例の薬物供給サイクルのタイミング図である。図21で示されているように各供給サイクル($0-t_1$)の開始時に物質濃度センサ111が付勢され、マイクロプロセッサは薬物濃度分析プログラム119に従って物質濃度を分析する。その後前述した方法で超音波刺激パルスが平坦な円形の超音波変換器85(t_1-t_2)により発生される。前述したように刺激パルスは基礎薄膜と毛管内皮細胞結合を開かせる“皮膚外傷”を刺激する。可変周波数、超音波ポンプパルスは回転方法(t_2-t_3)で対向する1対の変換器セグメント87a、87b、87c、87d…により発生される。変換器セグメントにより発生され

た可変周波数の超音波ポンプパルスは薬物をポリマー薄膜69と皮膚73を通して貯蔵器67から体系的循環システム中へ移動させる。そしてサイクルが反復される。

図22は、本発明により形成された独立型物質濃度センサ120を示している。独立型装置として示されているが、図22で示されている濃度センサは図18～20で示されているように本発明の実施例で使用するのに適している。物質濃度センサ120に加えて、図22はパルス発生器121およびデータプロセッサ122を含んでいる。物質濃度センサ120は皮膚124の一部分上に位置され示されている。

図22で示されている物質濃度センサ120は抽出変換器126と物質感知変換器133とを含んでいる。抽出変換器は容器123、平坦なピエゾ電気(超音波)変換器124、集束レンズ125、背面層127を含んでいる。容器は好ましくは帽子形であり、

底部に、接着フィルムシール131により組織の皮膚124に取付けられるフランジ129を含んでいる。図18～20で示されているタイプの薬物供給システムで実行されるとき、容器を所望ならば除去されることができる。

集束レンズ125は凹面が組織の皮膚124に面するように方向を定められている平面凹面レンズを有する。従って、集束レンズ125は空洞135を限定する。空洞135には物質感知変換器133が配置されている。集束レンズの上には超音波変換器124が位置されている。超音波変換器124上には後面層127が配置されている。パルス発生器121は超音波変換器に接続され、これを駆動する。データプロセッサは物質感知変換器

133に接続される。

動作において、超音波変換器パルスは集束レンズ125により組織に焦点を結び、空洞135の下の皮膚に外傷を起こさせる。外傷は真皮-表皮結合薄膜と毛管内皮結合を開口させ、流体136が空洞135に引込まれることを可能にさせる。流体136は物質感知変換器133により感知され、変換器の出力を変化させる。出力変化はデータプロセッサ122により解析される。

図22で示されるタイプの物質濃度センサは好ましくは約 3.5 cm^2 の皮膚サンプル抽出領域を有する。腕の間接に干渉しないように好ましくはセンサは人物の腕に固定される。表皮の角質層は剥がされる必要はない。

物質感知変換器により発生される負の放射圧力により生成される最大の抽出の深さは種々の要素に依存する。変換器と皮下層との間の全ての層の厚さと全ての層の厚さの比率は重要な要素である。レンズ面に関するレンズの焦点面の位置は超音波周波数のように最大の抽出の深さに関する別の要素である。現在好ましい周波数範囲は $3\text{ MHz} \sim 50\text{ MHz}$ である。連続的に結合された層中の音速と、層の音響インピーダンスとの比率は別の重要な要素である。毛管系と内細胞の微小循環網の拡張比率は他の要素である。通常、超音波の伝播は高密度を有する層から始まり、低密度を有する媒体に流れる。この知識に基づいて、抽出変換器126は集束レンズの焦点が低密度の皮膚層レベルよりも高密度の皮膚層レベルに位置されるように構成されるべきである。

図 2 3 は物質感知変換器回路の部分的概略図であり、ここで変換器素子は I S F E T (イオン感知磁界効果トランジスタ) センサ 140 である。このようなセンサの 1 つの供給源はワシントンのフェデラルウェイ (Federal Way) のセントロン (Sentron) である。通常、図 2 3 で示されているように I S F E T センサ 140 は p タイプのシリコンで形成されたベース 141 と、ベースに埋設された n タイプシリコンで形成されたソースおよびドレイン領域 143 a、143 b を含んでいる。ベースとソースとドレイン領域の上にはシリコン酸化物 (SiO_2) 144 の絶縁層 145 が位置している。シリコン酸化物層の上にはシリコン窒化物 (Si_3N_4) の層 146 が位置している。保護被覆により囲まれている化学的感知層 146 はシリコン窒化物層 147 の上に位置する。化学的に感知性の層と整列するのは基準電極 148 である。

基準電極は I S F E T センサ 140 が適切にバイアスされるとき導電ゲートを生成する。ソース領域 143 a とベース 141 は同一の電位に保持され、ドレインはベースに関して正電位 149 a にバイアスされる。ゲート (基準) 電極がベースに関して正電位 149 b にバイアスされるときベースの電子は基準 (ゲート) 電極 148 に引寄せられる。これが生じるとき、電子が豊富な薄い導電チャンネルがソースおよびドレイン領域 143 a、143 b 間に形成される。電流は基準 (ゲート) 電極 148 がより正にされるとき増加する。従って、ゲート電位はソースおよびドレイン領域間の電流の流れを調節する。

I S F E T センサ 140 の基本的特徴は化学的感知層 146 で

あり、これは典型的に 1 mm^2 の大きさである。シリコン窒化物は H^+ イオンに感度があり、I S F E T センサによる溶液の pH 測定を可能にさせる。シリコン窒化物層の上に位置するペニシリンを含んだポリアクリルアミド等の加水分解酵素は I S F E T センサが溶液内のペニシリンの存在を感知することを可能にする。従って、適切な化学物質は I S F E T センサが溶液内の特定の抗体の濃度測定に使用されることを可能にし、本発明により形成された物質濃度センサが薬物の効率を決定することを可能にする。I S F E T センサは 5 マイクロリットル程度の小容積の流体内の特定の物質濃度を測定する能力を有する。明白に、投与された薬物に依存している反応の遅れを考慮しなければならない。

図 2 4 は代りの物質感知変換器を示している。より厳密には、図 2 4 は導電層 153 a、153 b を両面に有するポリビニリデンフッ化物 (P V D F) 151 の薄膜を具備する物質感知変換器を示している。導電層はデータプロセッサ 155 に接続される。P V D F のこの薄膜はピエゾ電気またはパイロ電気性に作られることができる。適切な導電体を両面に積層された P V D F の薄膜が加熱され強力な電界が導電体を横切って与えられ薄膜が引伸しにより方向性の応力を受けたとき、パイロ電気の出力が生じる。フィールドはフィルムが冷却されたときに位置に維持される。適切な酵素 157 でサンドウィッチの片面を被覆し、試験される物質を含んだ溶液中にサンドウィッチ体を置くことによって電圧が酵素と物質間の反応熱により発生させられる。電圧の大きさは物質濃度に関係する。

例えば、過酸化物の濃度は酵素として有機触媒カタラーゼを使用して試験されることができる。

図 2 5、2 6 は図 1 8 ~ 2 0 で示された本発明の実施例に類似している本発明のさらに別の実施例を示している。図 2 5、2 6 で示されている本発明の実施例が図 1 8 ~ 2 0 で示されている本発明の実施例にほぼ類似しているので、同じ符号は類似した素子を示すために利用されている。図 2 5、2 6 で示されている本発明の実施例と図 1 8 ~ 2 0 で示されている本発明の実施例との主な差は図 1 5、1 6 で示された本発明の実施例に含まれている I R またはレーザエミッタに類似した I R (赤外線) またはレーザエミッタ 101 を含んでいることである。図 1 8 ~ 2 0 で示されている本発明の実施例のようにマルチプレクサ 104 を介してパルスを I R またはレーザエミッタ 101 に供給するパルスセンサ 102 に接続されるのではなく、図 2 6 で示される本発明の実施例の温度センサ 71 はマイクロプロセッサ 16 に接続されている。

本発明の図 1 5、1 6 での実施例のように、図 2 7 で示され図 2 9 ~ 3 2 に関連して詳細に後述するように、I R またはレーザエミッタは期間中に I R またはレーザパルスを発生するように制御され、可変周波数の超音波ポンパルスは変換器セグメント 87 a、87 b、87 c に供給される。

図 2 8 は取外し可能なキャニスター構造を示している。本発明の実施例におけ

る使用に適しており、キャニスター構造は図 18～20、25、26 で示されている構造のように本発明のさらに高価な実施例で使用可能である。キャニスター

構造は本発明の全ての示された実施例に含まれている帽子形ハウジング81を含んでいる。超音波変換器構造65と前述のような種々の電子サブシステムは恒久的にハウジングに収納されている。ハウジングに加えて、キャニスター構造はキャニスター161を含んでいる。キャニスターは供給される薬物が配置されている貯蔵器67を囲む素子により形成される。特に、キャニスターは集束レンズとポリマー薄膜69として機能する薬物不透過ラミネート77により形成される。キャニスターの外部の適切な位置にバーコード等の機械的（光学的、磁氣的、電氣的または化学的）に読取り可能なコード163が設けられている。機械的に読取り可能なコードはハウジング81で埋設されているコード読取り器（図示せず）により読取られる。機械的に読取り可能なコードはキャニスター161に収納されている薬物を識別し、投与される投薬量と許容可能な皮膚温度等に関する指示を含むことができる。

図 29 は本発明の実施例のマイクロプロセッサの動作を示した主要なフロー図である。即ち、図 29 は制御プログラムが図 26 で示された本発明の実施例のマイクロプロセッサの動作を制御する態様を示した主要なフロー図である。後述の説明からより理解できるように、プログラムは不必要なステップ、即ち IR またはレーザエミッタ101の制御に関するステップを除去することによって図 20 で示された本発明の実施例のマイクロプロセッサを制御するように容易に変更されることができる。

第 1 に、マイクロプロセッサが初期化される。図 30 で示

された初期化サブルーチンの以下の説明からよりよく理解されるように、初期化期間中、適切な薬物キャニスターが存在するか否かの決定をするために試験が行われる。適切な薬物キャニスターが存在しないならばプログラムは終了する。初期化サブルーチン後、物質濃度センサは動作可能にされ、試験される物質が検出され分析される。図 30 で示され以下説明する定められた薬物濃度サブルーチン

が終了した後、初期の皮膚組織の温度が決定される。初期の皮膚温度の決定後、またはこれが前もって定められているならば、このサブルーチンがバイパスされ、刺激パルスが皮膚に供給される。時間期間 $t_1 - t_2$ の経過後、薬物が供給される。薬物供給サイクルの終了後、即ち t_3 で動作のシーケンスが反復される。

図 30 で示されているように、初期化サブルーチンの第 1 のステップはマイクロプロセッサの通常のシステム診断チェックを行うことである。チェックが適切に通過されたと仮定すると、試験は適切な薬物が含まれるキャニスターが存在するか否かを決定するために行われる。前述したように適切な薬物キャニスターが存在しないならば、制御プログラムは終了する。適切な薬物キャニスターが存在するならば、システム論理装置が初期化される。初期化は薬物キャニスターに含まれるコードに基づいてもよい。その後プログラムは決定された物質濃度サブルーチンへ移行する。

物質濃度決定サブルーチンの第 1 のステップは物質感知超音波パルス発生器 112 をエネーブルにすることである。前述したように、物質感知パルス発生器 112 がエネーブルにされ

る時間中に流体は人体から抽出変換器 126 の空洞 135 に引込まれる。物質感知超音波パルス発生器がエネーブルにされた後、試験は $t_0 - t_1$ 時間が経過したか否かを決定するために行われる。時間が経過しなければ試験は反復される。 $t_0 - t_1$ 時間の経過後、物質感知超音波パルス発生器 112 はディスエーブルにされる。薬物分析プログラムがエネーブルにされ、物質感知変換器 133 により発生された物質濃度データが分析される。分析結果は記憶される。次に絶対値と物質濃度の変化が決定され、決定結果が記憶される。プログラムは図 31 で示され次に説明する初期皮膚温度決定サブルーチンに循環される。

初期皮膚温度決定サブルーチンの第 1 のステップは初期皮膚温度が記憶されたか否かを決定する試験である。初期皮膚温度が記憶されていないならば初期皮膚温度が決定され記憶される。その後または初期皮膚温度が予め記憶されているならばプログラムは刺激パルス供給サブルーチンに移行され、これは図 31 に示されている。

刺激パルス供給サブルーチンの第1のステップはマルチプレクサ68により刺激パルスが平坦で円形の（刺激）変換器85へ供給するために発生されるように刺激超音波パルス発生器66を（パルス変調器62を介して）エネーブルにすることである。その後、 $t_1 - t_2$ 時間が経過したか否かを決定するための試験が行われる。 $t_1 - t_2$ 時間が経過していなければ試験は反復される。 $t_1 - t_2$ 時間の経過後、刺激超音波パルス発生器66はディスエーブルにされる。即ち、パルス変調

器はパルス発生器66が刺激パルスを発生することを停止する。その後、プログラムは図32で示され次に説明する薬物供給サブルーチンに移行される。

薬物供給サブルーチンにおける第1のステップはパルス変調器62を介して薬物供給超音波パルス発生器66をエネーブルすることである。厳密には、パルス変調器は前述した方法で可変周波数薬物供給ポンプパルスが変換器セグメント87a、87b、87c、87d…に供給されるようにパルス発生器66を制御する。次に $t_2 - t_9$ 時間が経過したか否かの決定するための試験が行われる。 $t_2 - t_9$ 時間が経過したならば薬物供給超音波パルス発生器66は再度ディスエーブルにされ、プログラムは図30で示され前述したように初期化サブルーチンに移行される。 $t_2 - t_9$ 時間が経過していないならば、別のIRパルスを発生するか否かを決定する試験が行われる。別のIRパルスを発生するときではないならば、プログラムは $t_2 - t_9$ 時間経過試験に循環される。

別のIRパルスを発生するときであるならば、皮膚温度が決定され記憶される。次に、先に記憶された値からの皮膚温度の変化が決定される。皮膚温度の変化が予め定められた限界に到達しているか否かを決定する試験が行われる。限界に到達しているならば、プログラムは $t_2 - t_9$ 時間経過試験に循環される。結果としてIRパルスは発生されない。皮膚温度が予め定められた変化の限界に到達しているのでIRパルスは発生されない。変化の限界よりも絶対温度試験が行われることができるか、両者の試験が行われることができる。

皮膚温度が予め定められた制限に到達していないならば、IRエミッタパルス発生器102がエネーブルされる。次にIRパルス時間が経過したか否かの試験が

行われる。IRパルス時間が経過していないならば、この試験は反復される。IRパルス時間の経過後、IREミッタパルス発生器102はディスエーブルにされプログラムは $t_2 - t_0$ 時間経過試験に移行される。

前述の説明から容易に認識されるように、本発明は超音波経皮供給システムを提供する。このシステムは薬物供給のために皮膚に侵入する針または機械的装置を必要としないので非侵入型である。むしろ、本発明により形成される経皮薬物供給システムは蓄積された調剤（例えば薬物）を放出するために超音波値を使用し、人体のような皮膚組織を通じて強制的に薬剤を超音波エネルギーを発生する超音波変換器の下にある血管に導入する。本発明は種々の形態で実施されることができる。1形態では薬物は予め定められた設定に応じて供給される。本発明の別の実施例は調剤が供給される箇所から組織の同一または異なった領域で人体から引出された流体の特定の物質の濃度を決定する機構を含んでいる。引出された流体は分析され、結果は調剤の供給制御に使用される。流体を人体から移動し流体を分析する物質濃度センサはまた独立型ユニット、即ち薬物供給システムとは独立した試験ユニットとして設けられることができる。薬物供給システムでは、物質濃度センサは非侵入型であり、即ち分析のために流体を組織から引出すために針またはその他の機械装置を使用しない。

むしろ、物質濃度センサは分析のために強制的に組織から流体を移動するため超音波エネルギーを使用する。

本発明の好ましい実施例を説明したが、種々の変化が本発明の技術的範囲から逸脱することなく行われることができる。

したがって請求の範囲の技術的範囲内で本発明はここで説明した以外にも実施できることが理解されよう。

【図1】

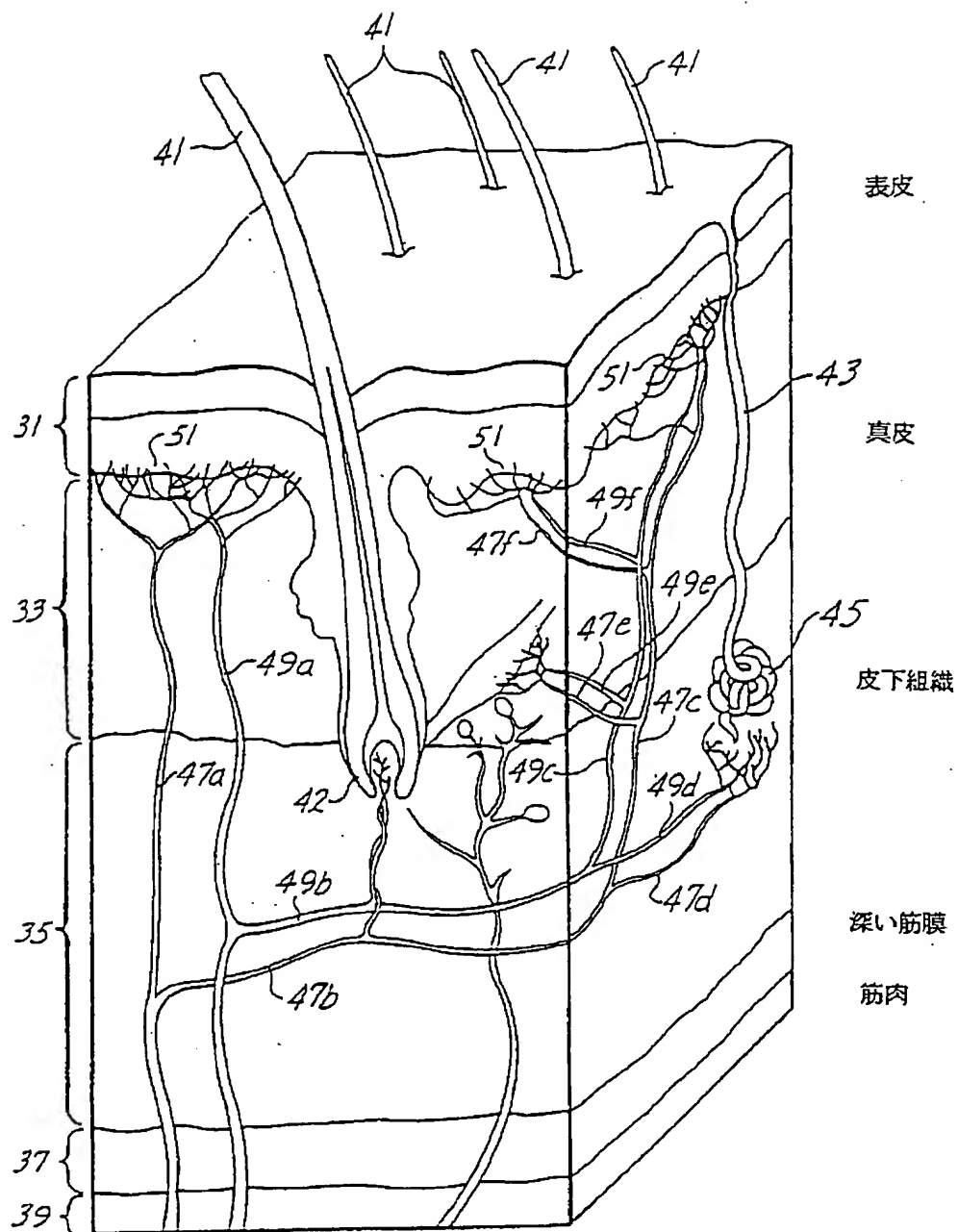


FIG.1.

【図2】

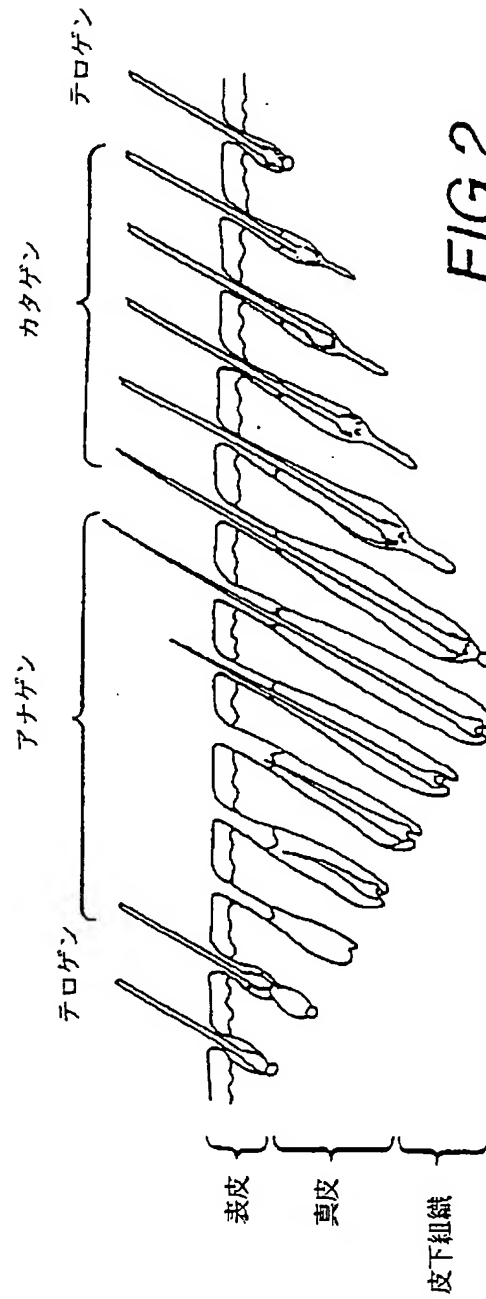
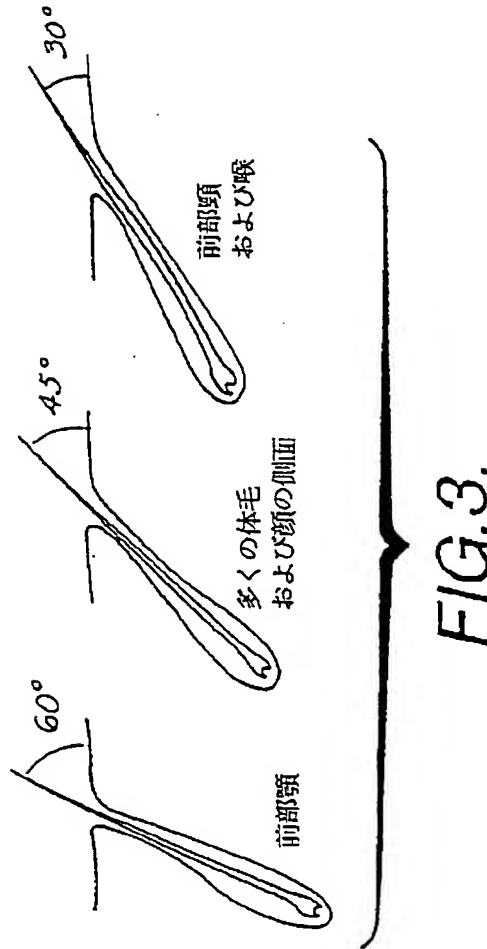


FIG.2.

【図 3】



【図4】

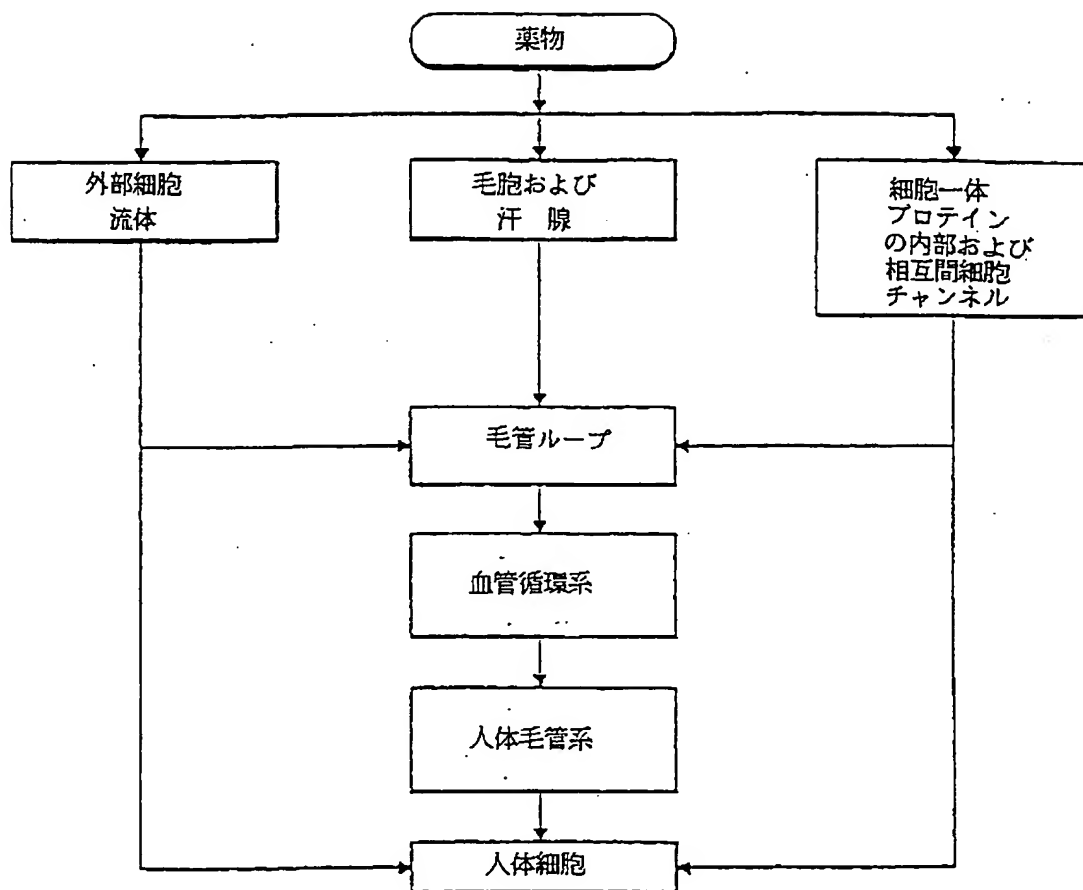
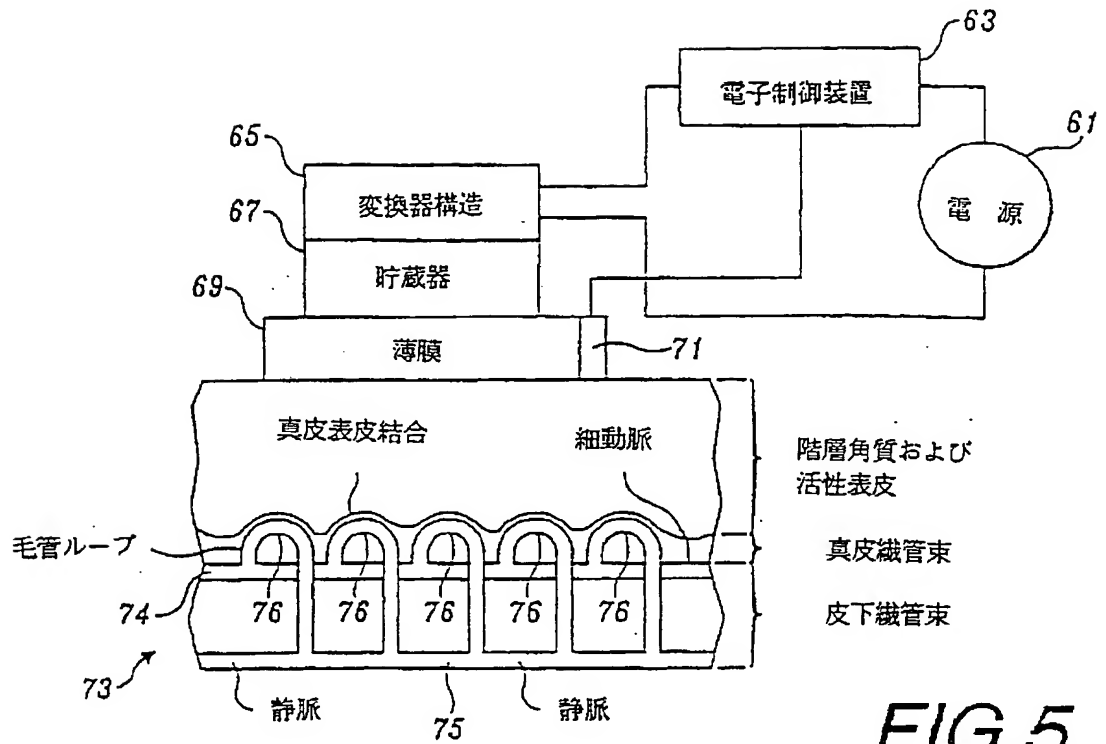
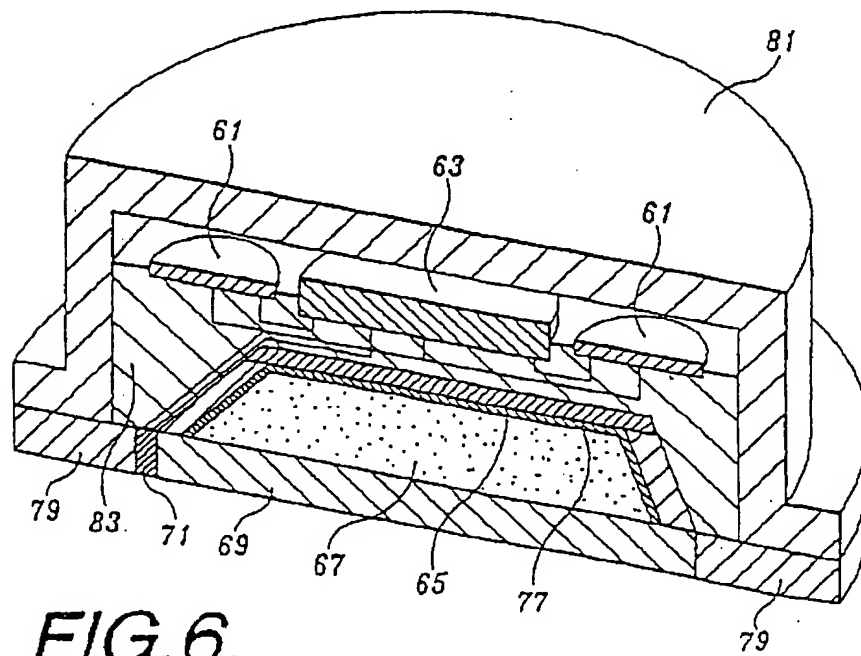


FIG.4.

【図 5】



【図 6】



【図7】

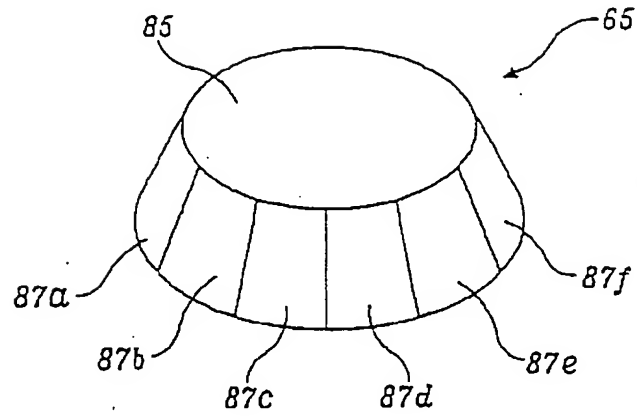


FIG. 7.

【図8】

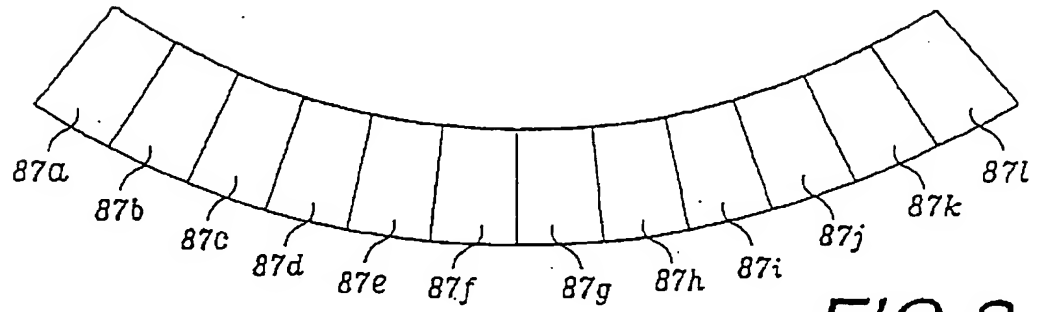


FIG. 8.

【図 9】

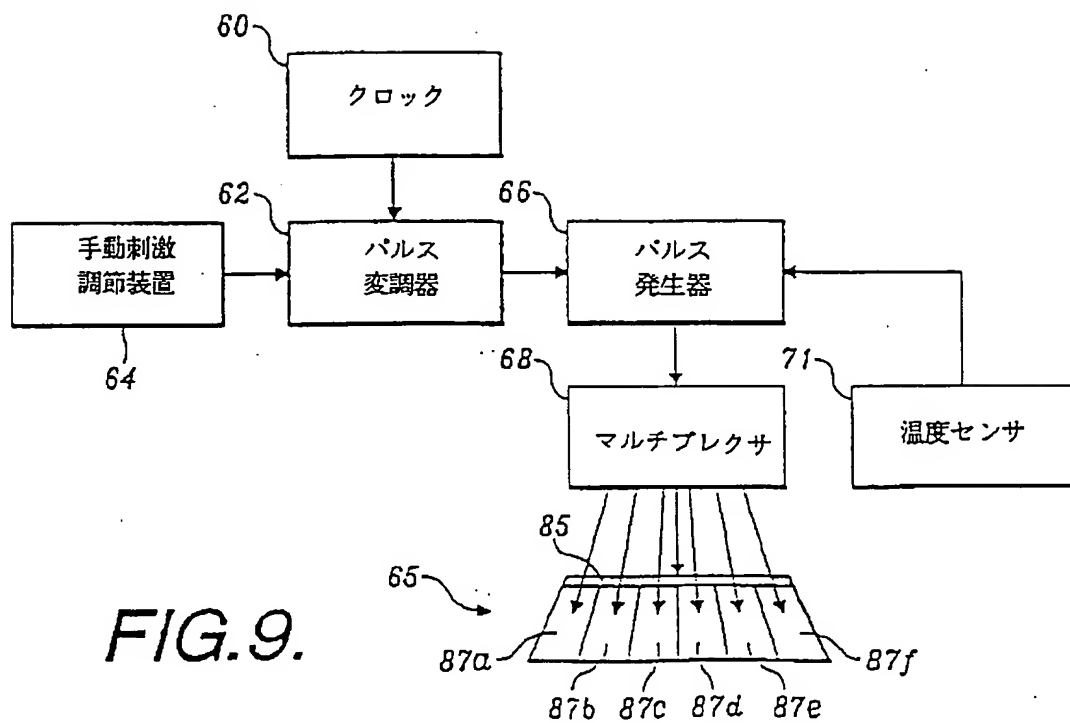
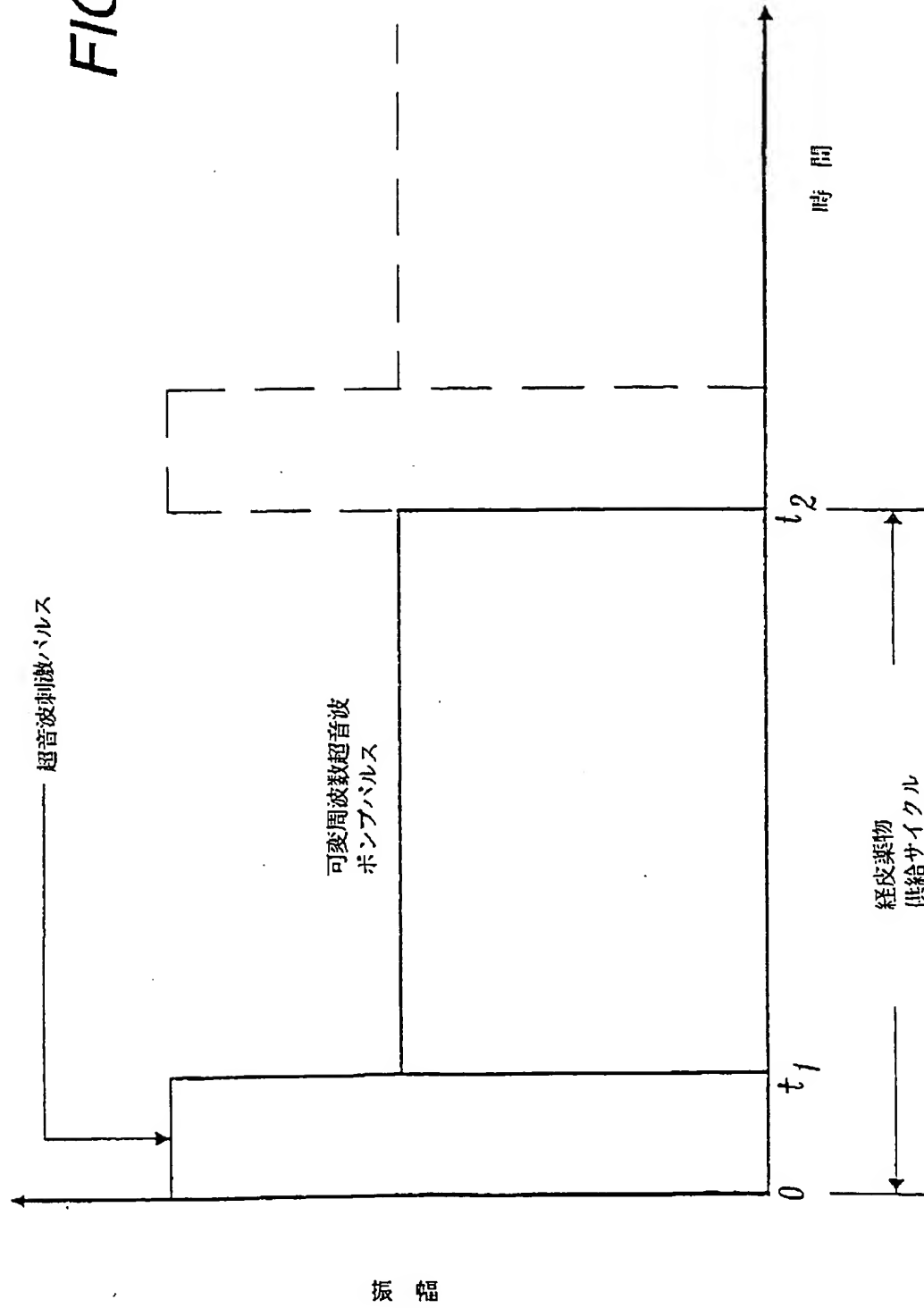


FIG.9.

【図10】

FIG.10.



【図11】

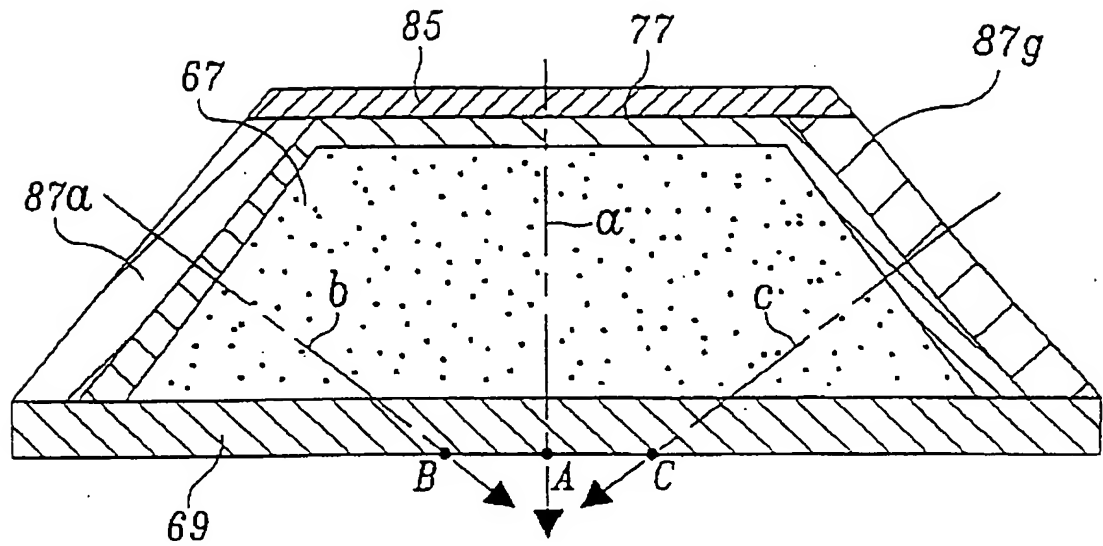


FIG. 11.

【図12】

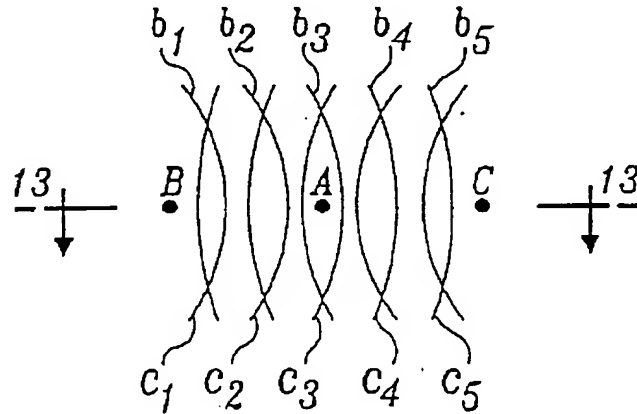


FIG. 12.

【図 13】

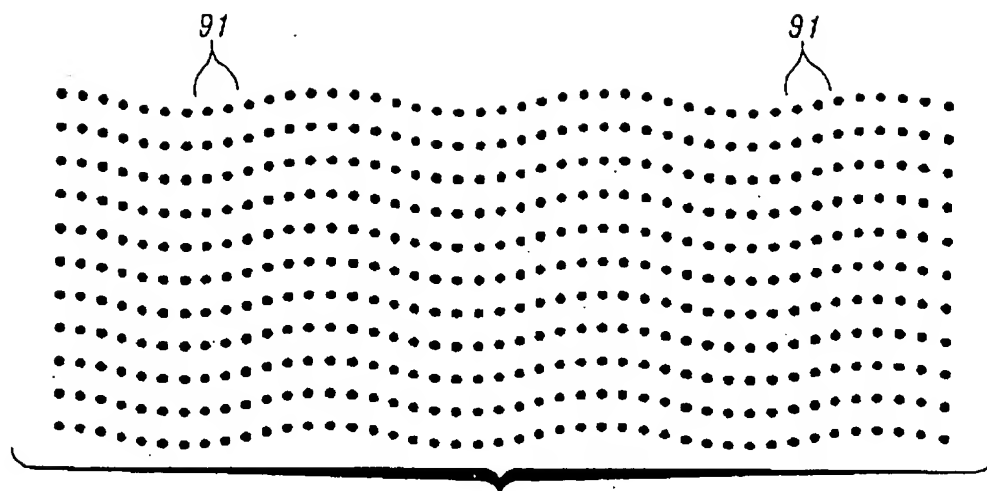


FIG. 13.

【図 14】

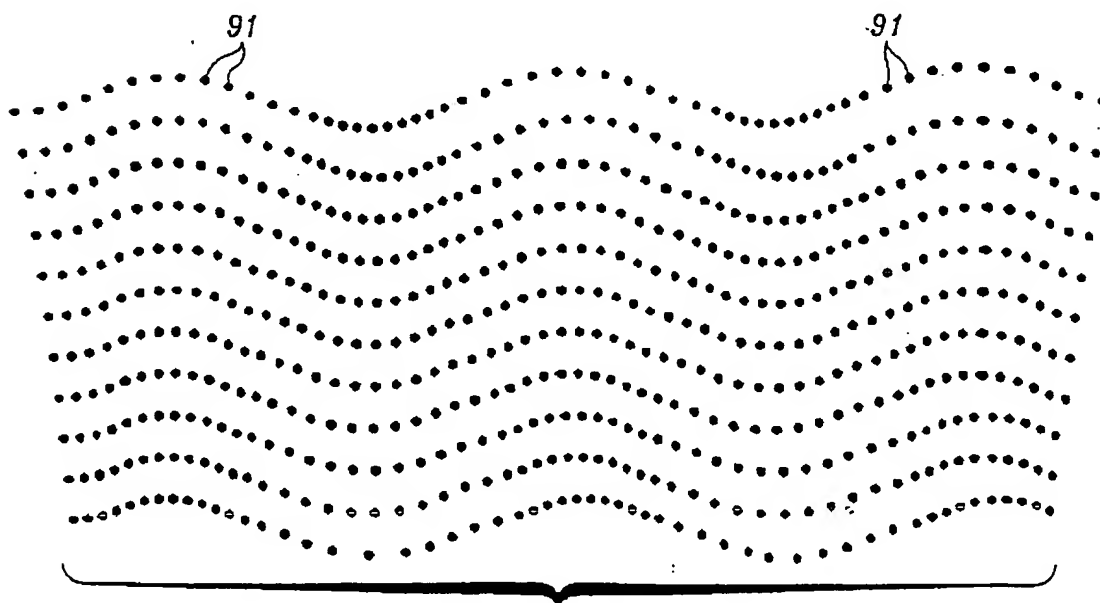


FIG. 14.

【図15】

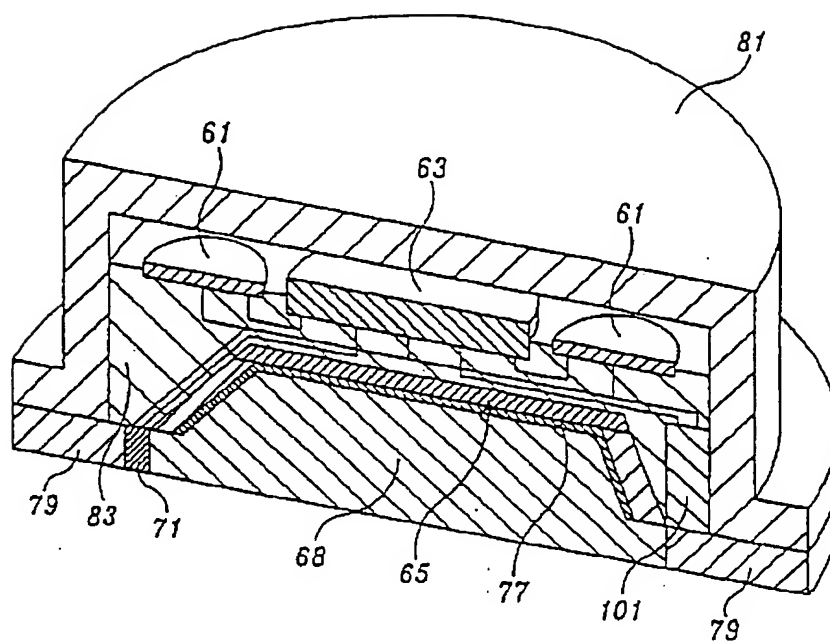


FIG. 15.

【図16】

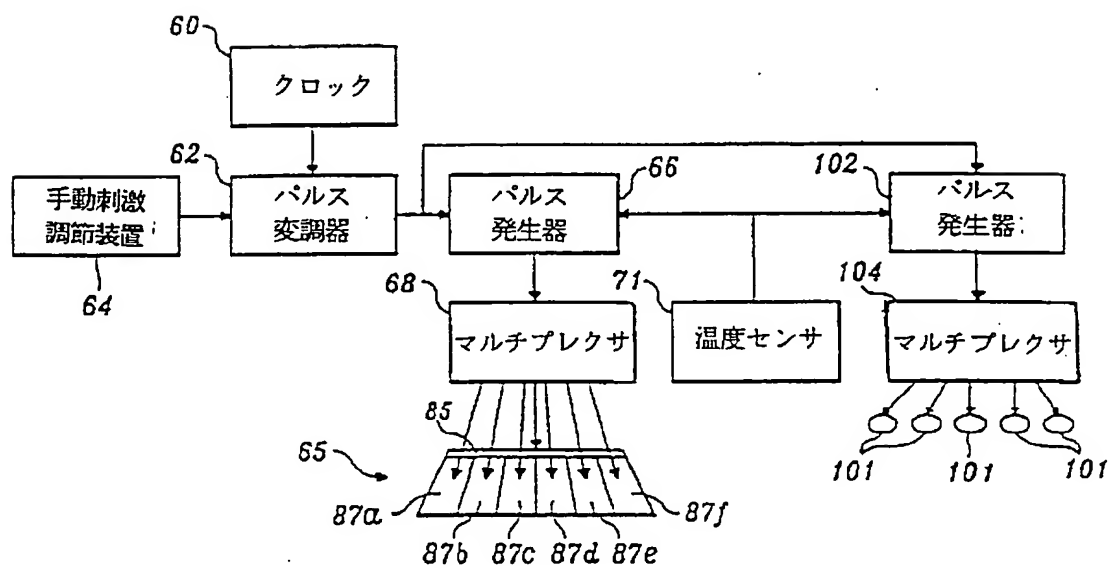
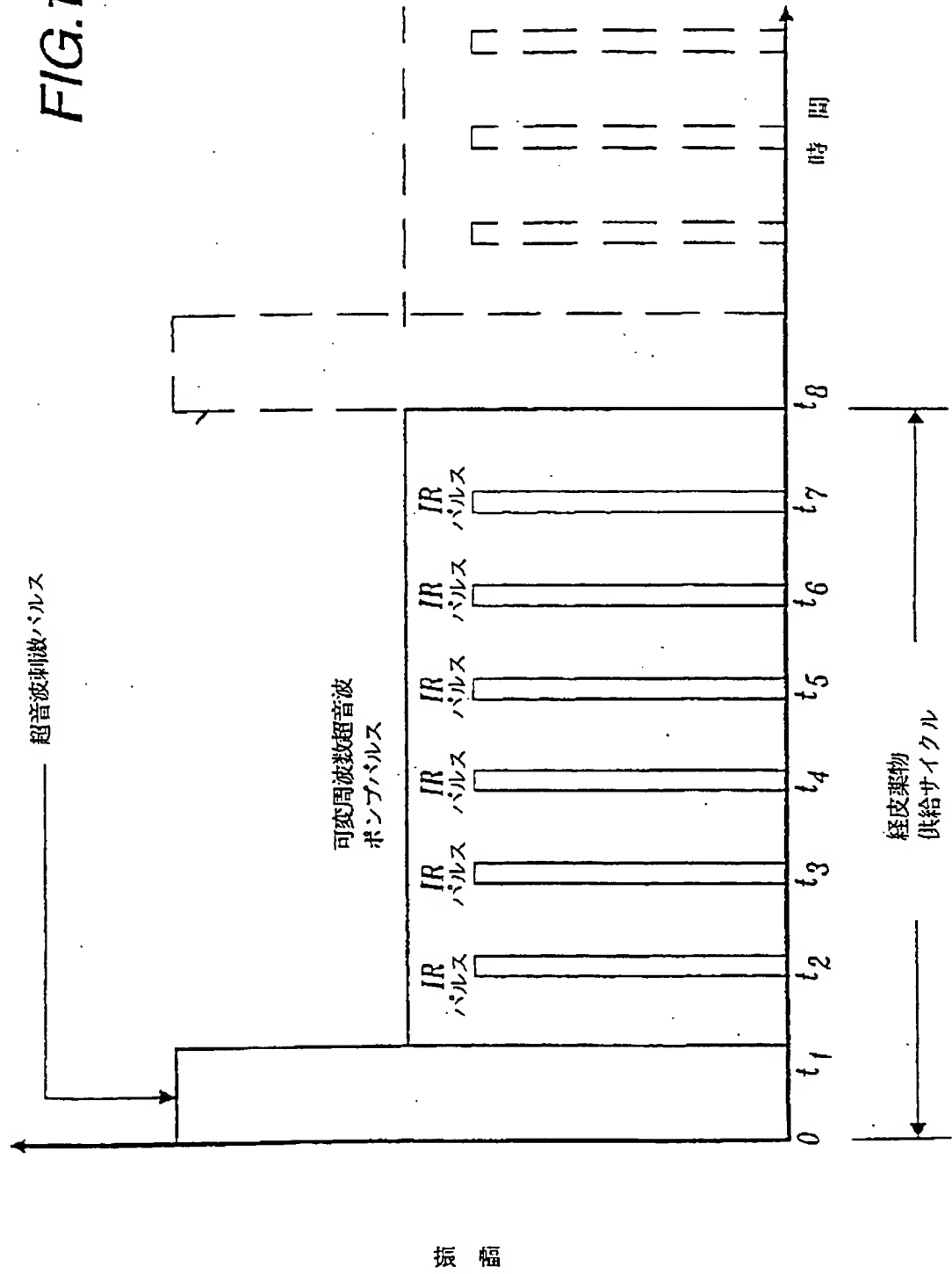


FIG. 16.

【図17】

FIG.17.



【図18】

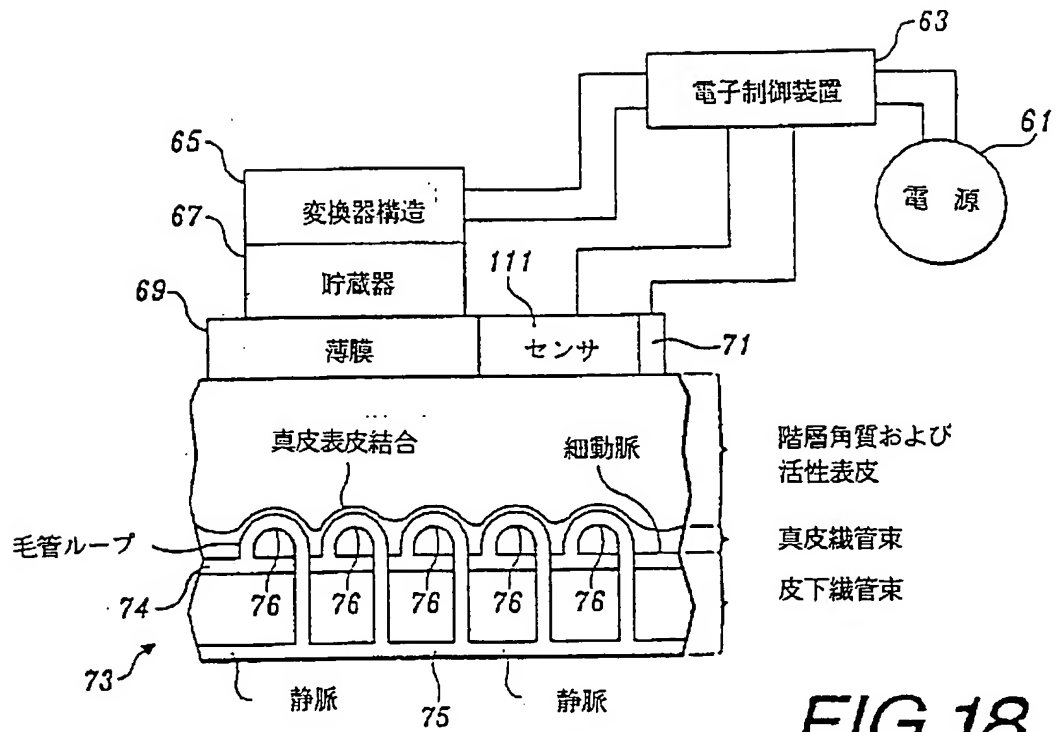


FIG.18.

【図19】

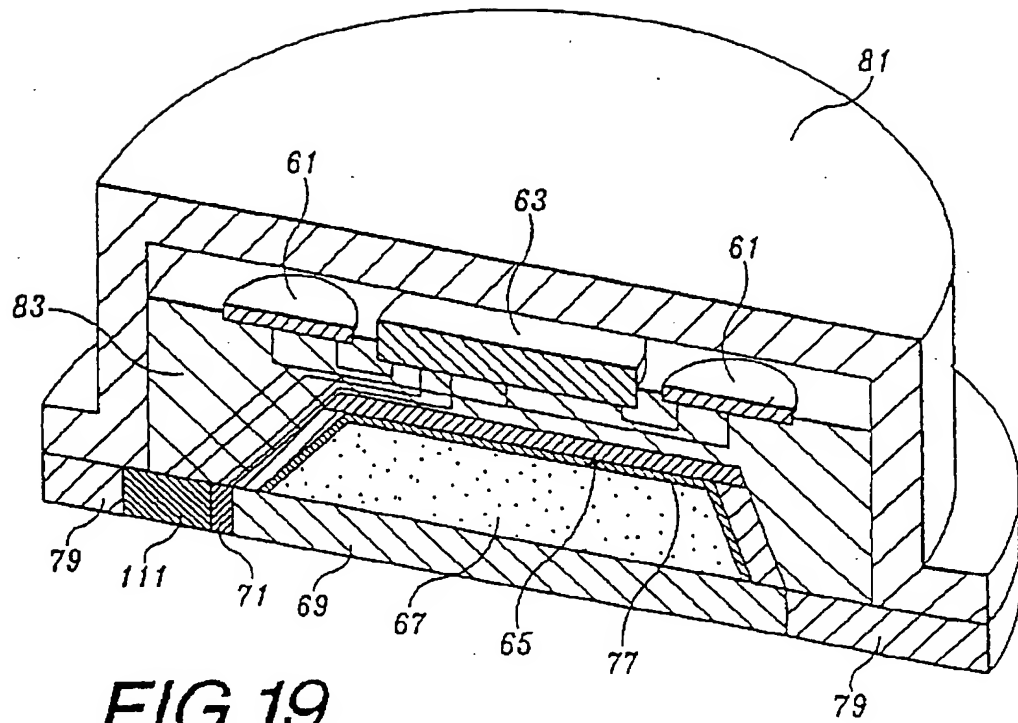
**FIG. 19.**

FIG. 20 is a block diagram of a concentration measurement system. The system includes a microprocessor (116) connected to a control program (118) and a substance concentration analysis program (119). The microprocessor (116) controls a pulse generator (112) and a pulse modulator (62). The pulse generator (112) outputs to a substance concentration sensor (111). The pulse modulator (62) outputs to a pulse generator (66). The pulse generator (66) outputs to a multiplexer (68). The multiplexer (68) outputs to a sensor array (65) with elements 87a through 87f. The sensor array outputs to a sensing signal amplifier (114). The sensing signal amplifier (114) outputs to the microprocessor (116). A temperature sensor (71) is also connected to the microprocessor (116).

FIG. 20.

物質濃度感知

超音波刺激パルス

可変周波数超音波ポンプパルス

振幅

時間

0 t_1 t_2 t_3

経皮薬物供給サイクル

FIG.2

FIG. 21.

【図 22】

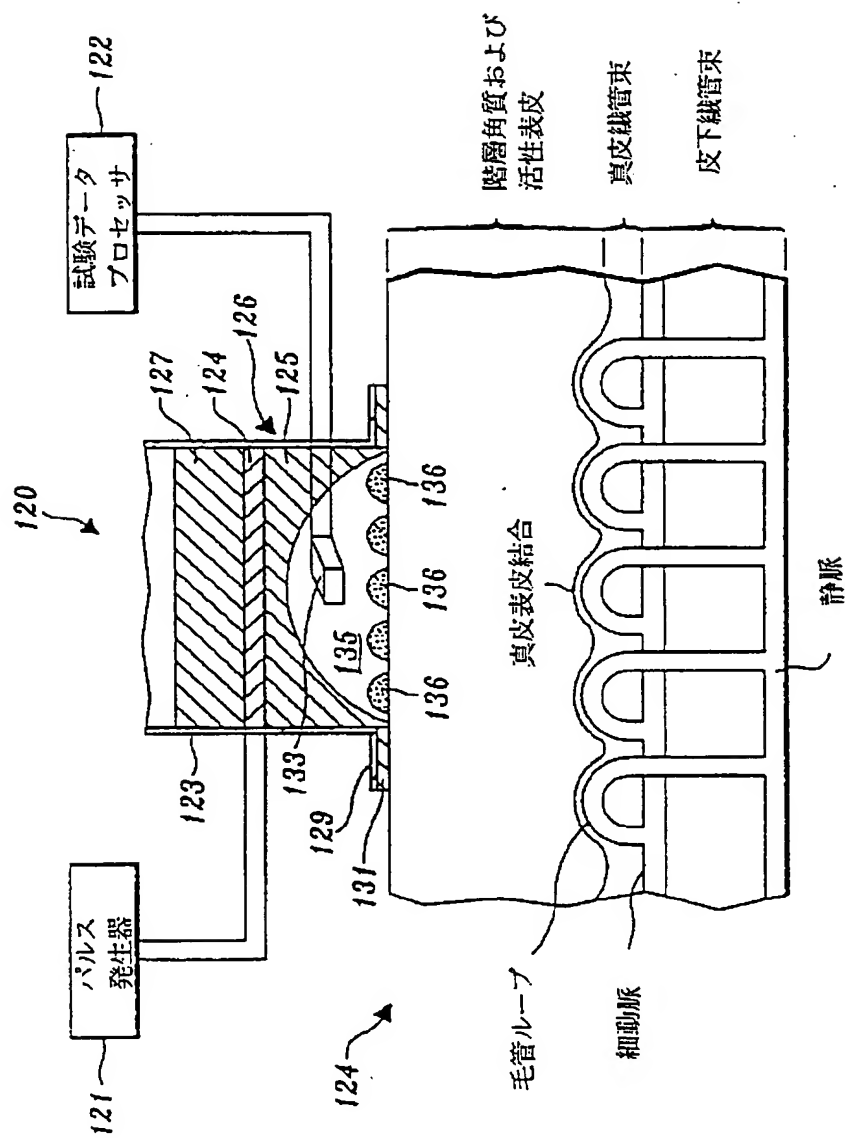
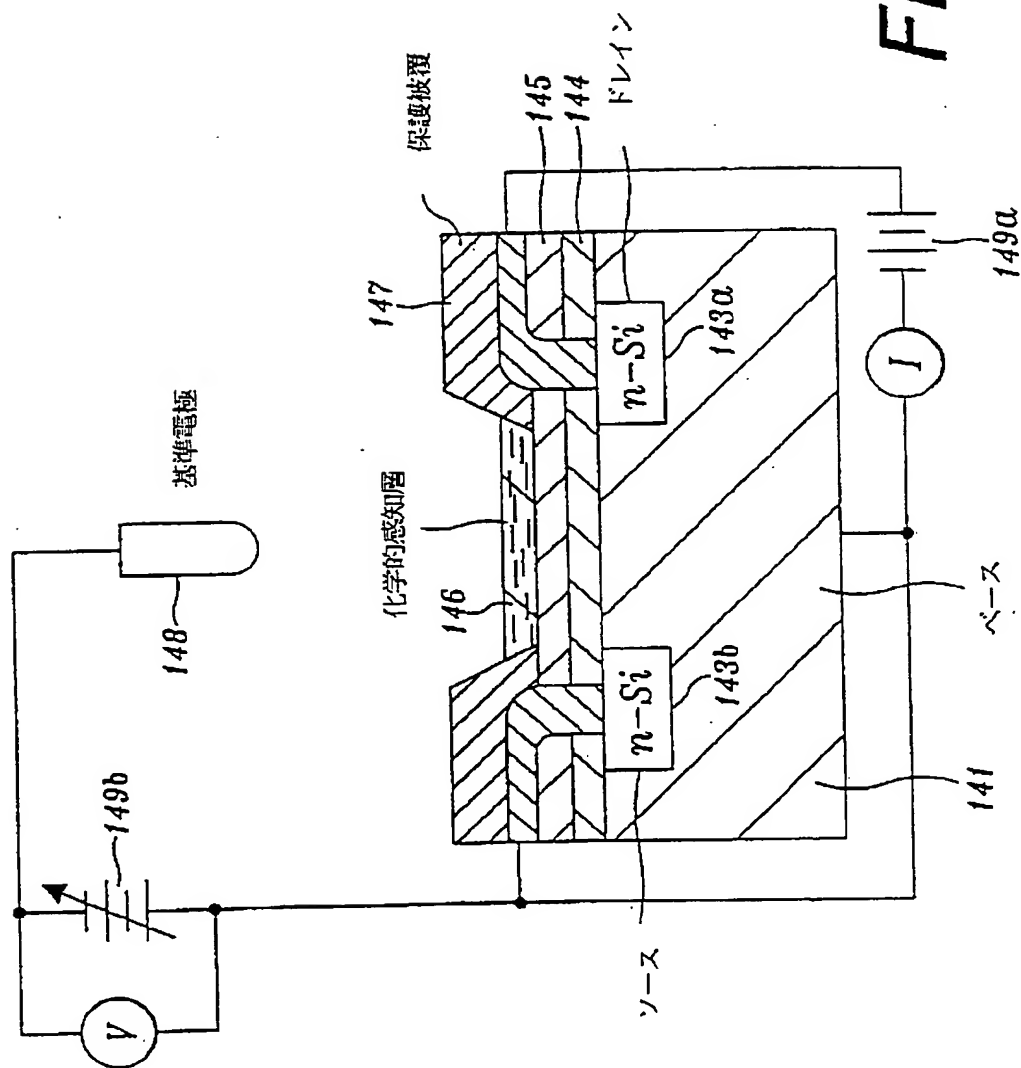


FIG. 22.

【図23】



【図24】

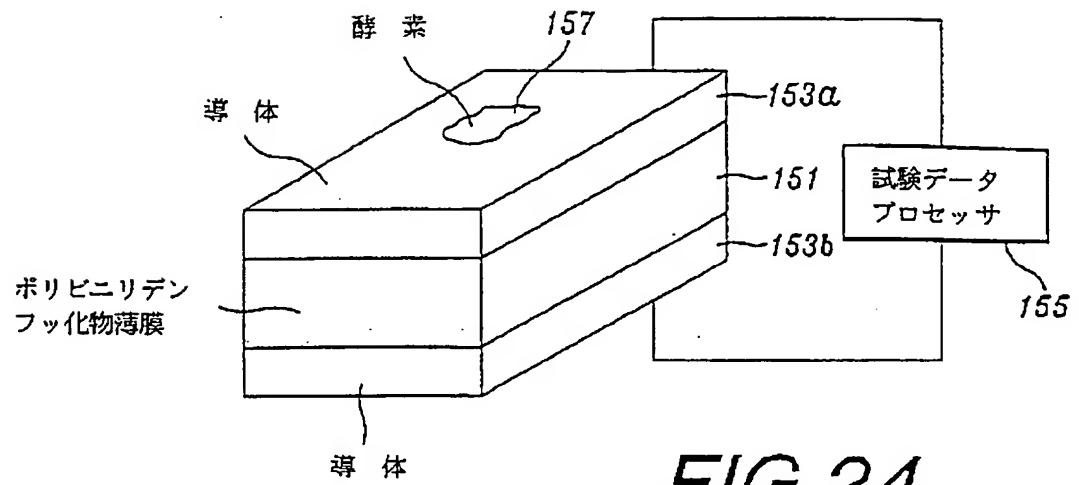


FIG.24.

【図25】

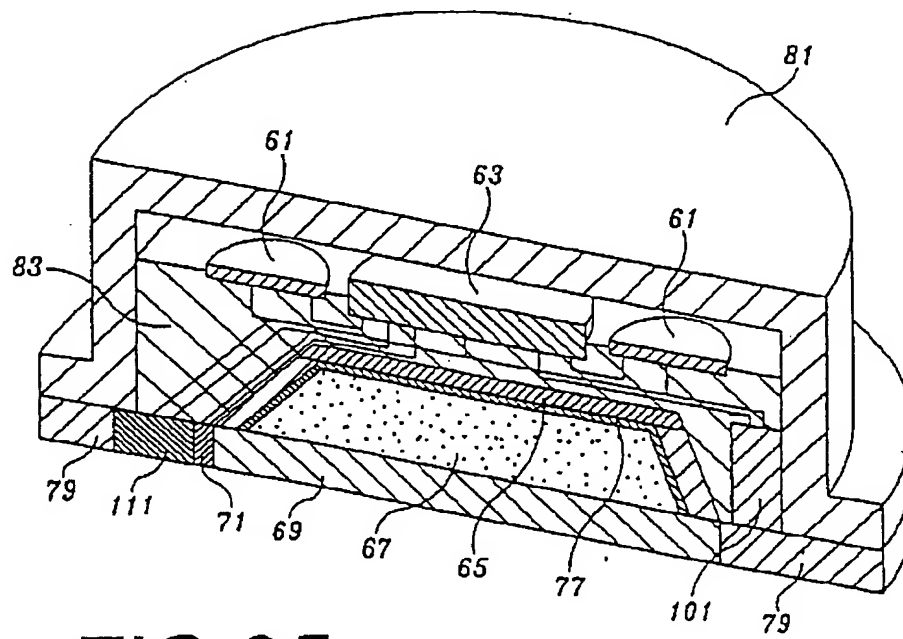
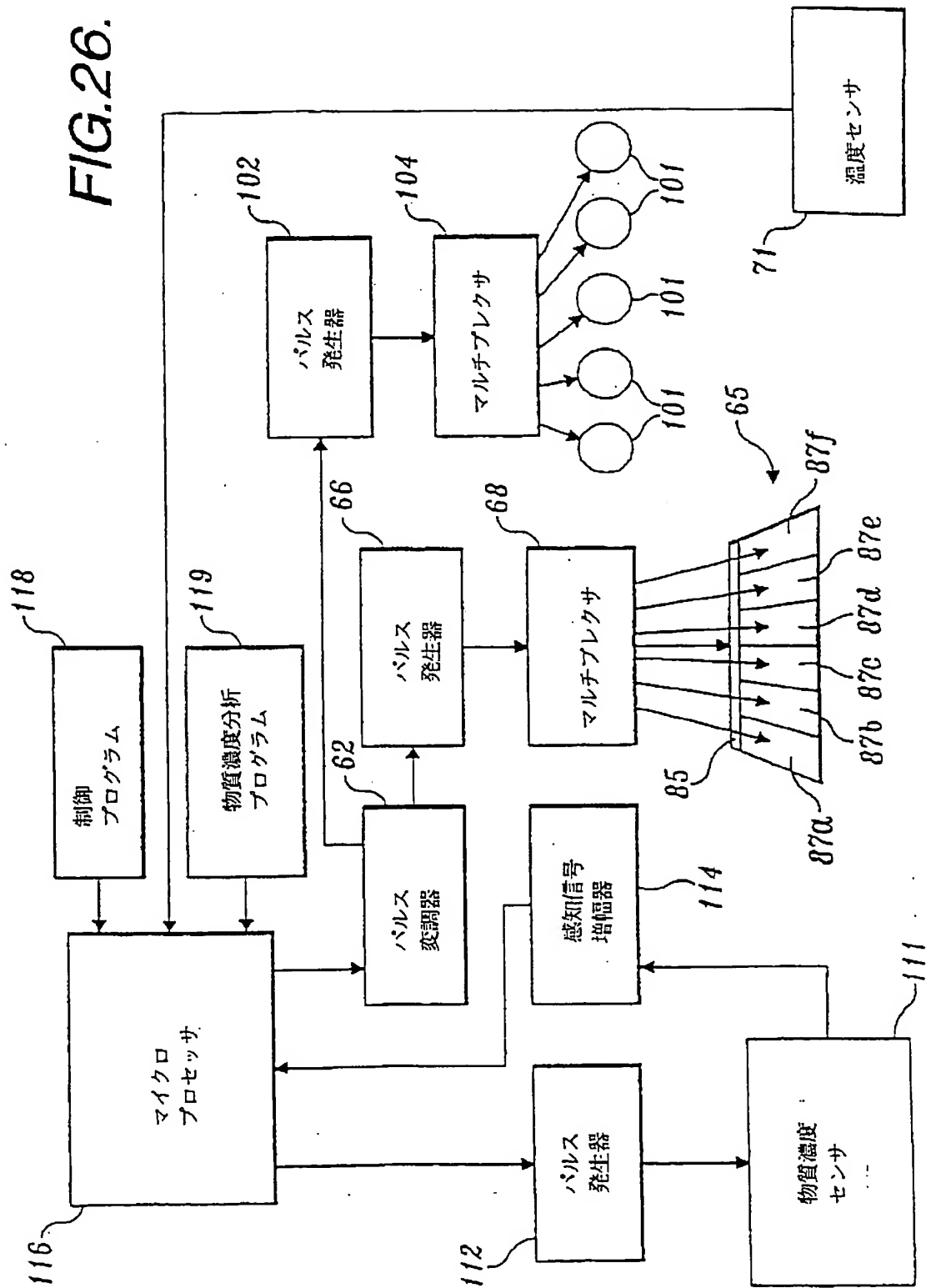


FIG.25.

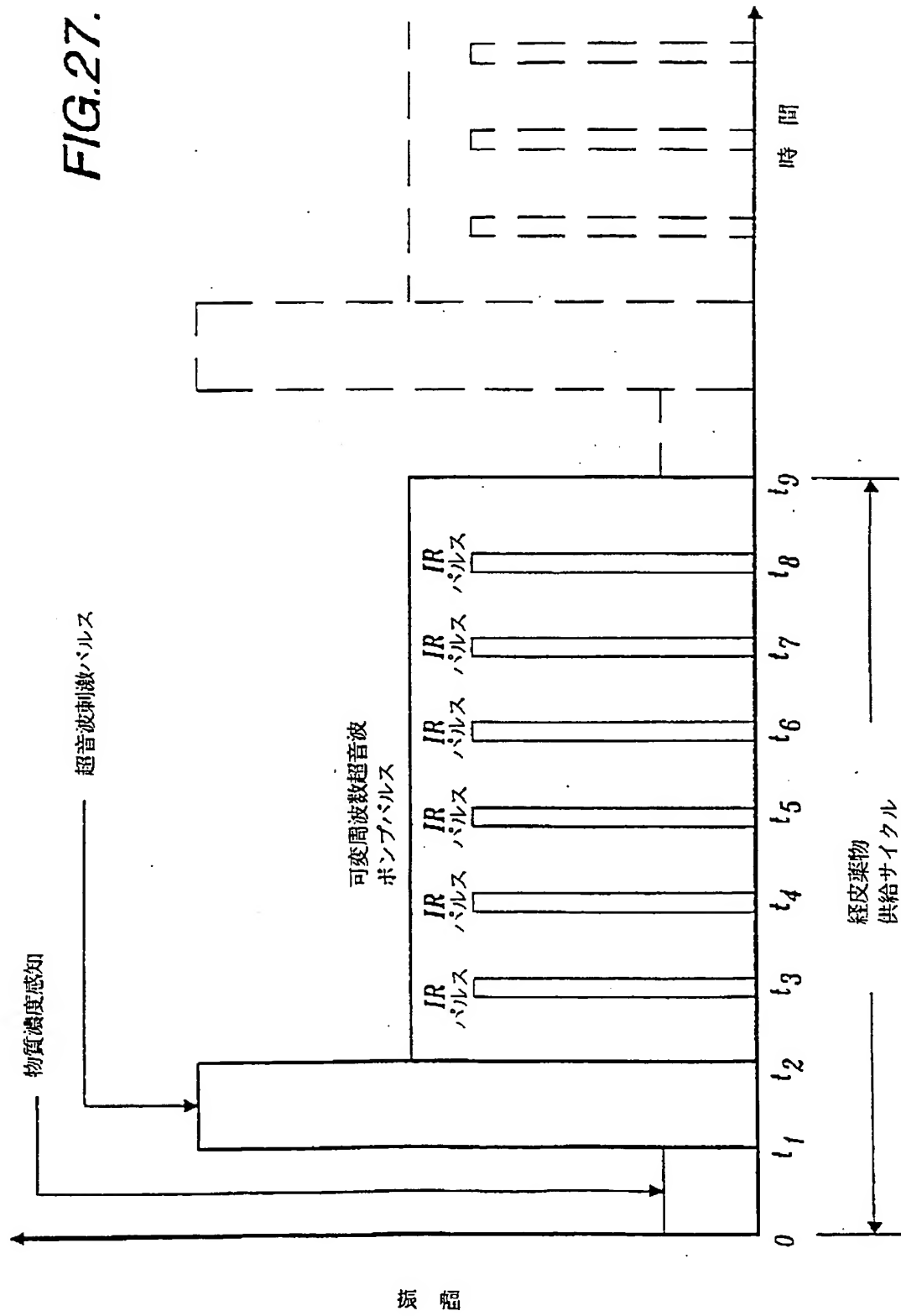
【図26】

FIG.26.



【図 27】

FIG.27.



【図28】

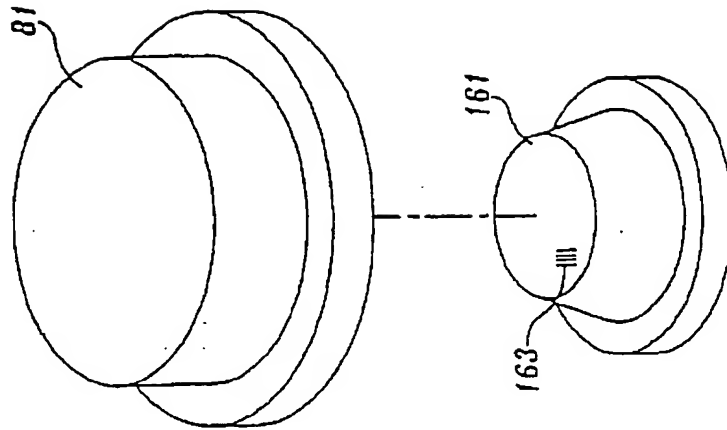


FIG.28.

【図29】

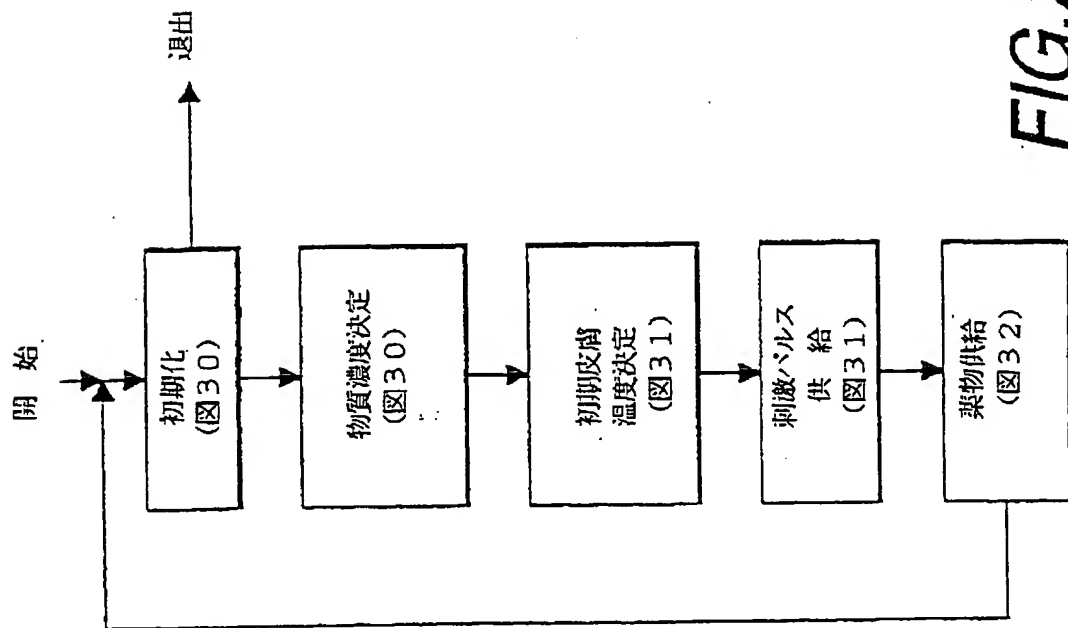


FIG.29.

【図 30】

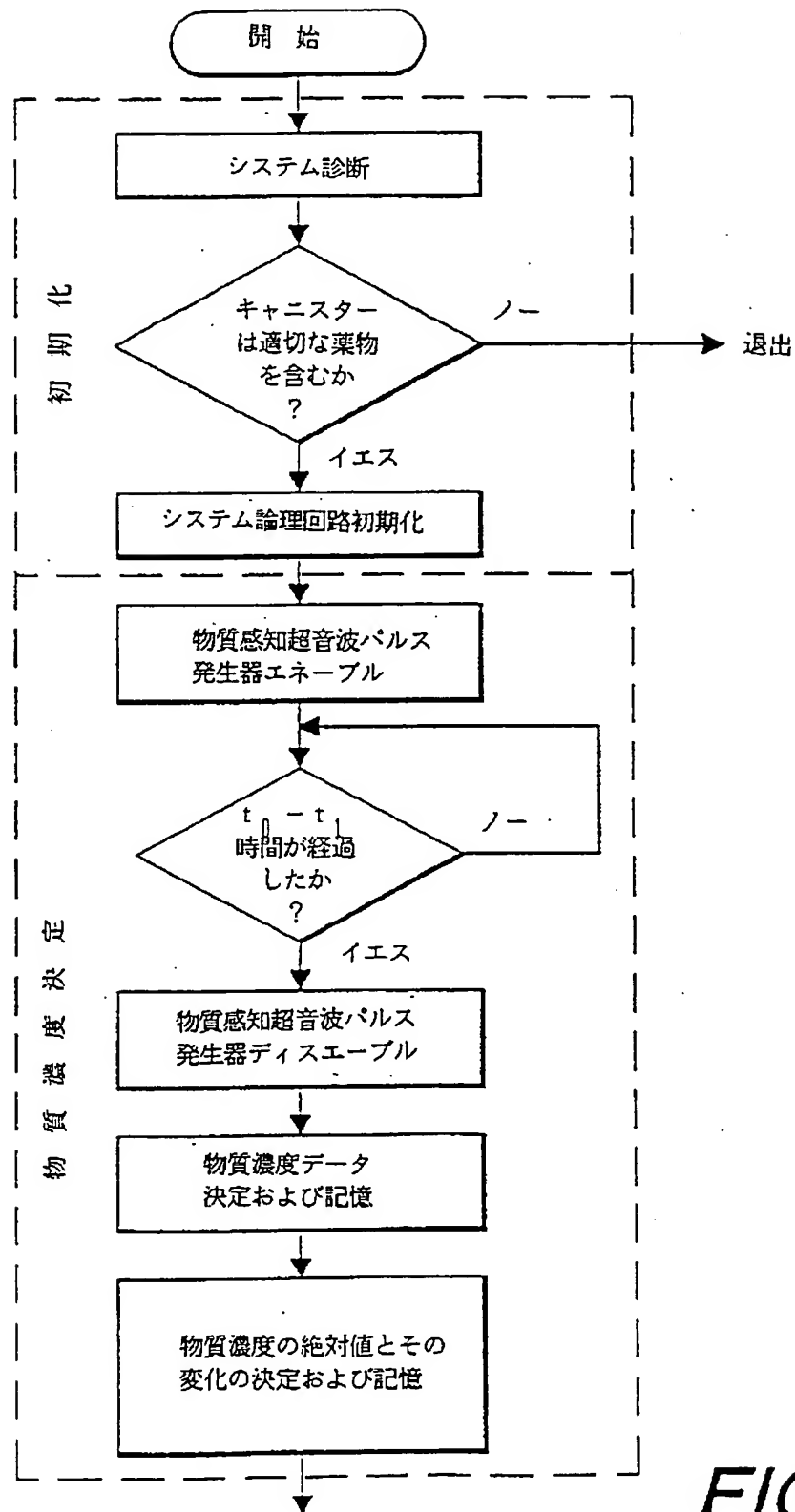


FIG.30.

【図31】

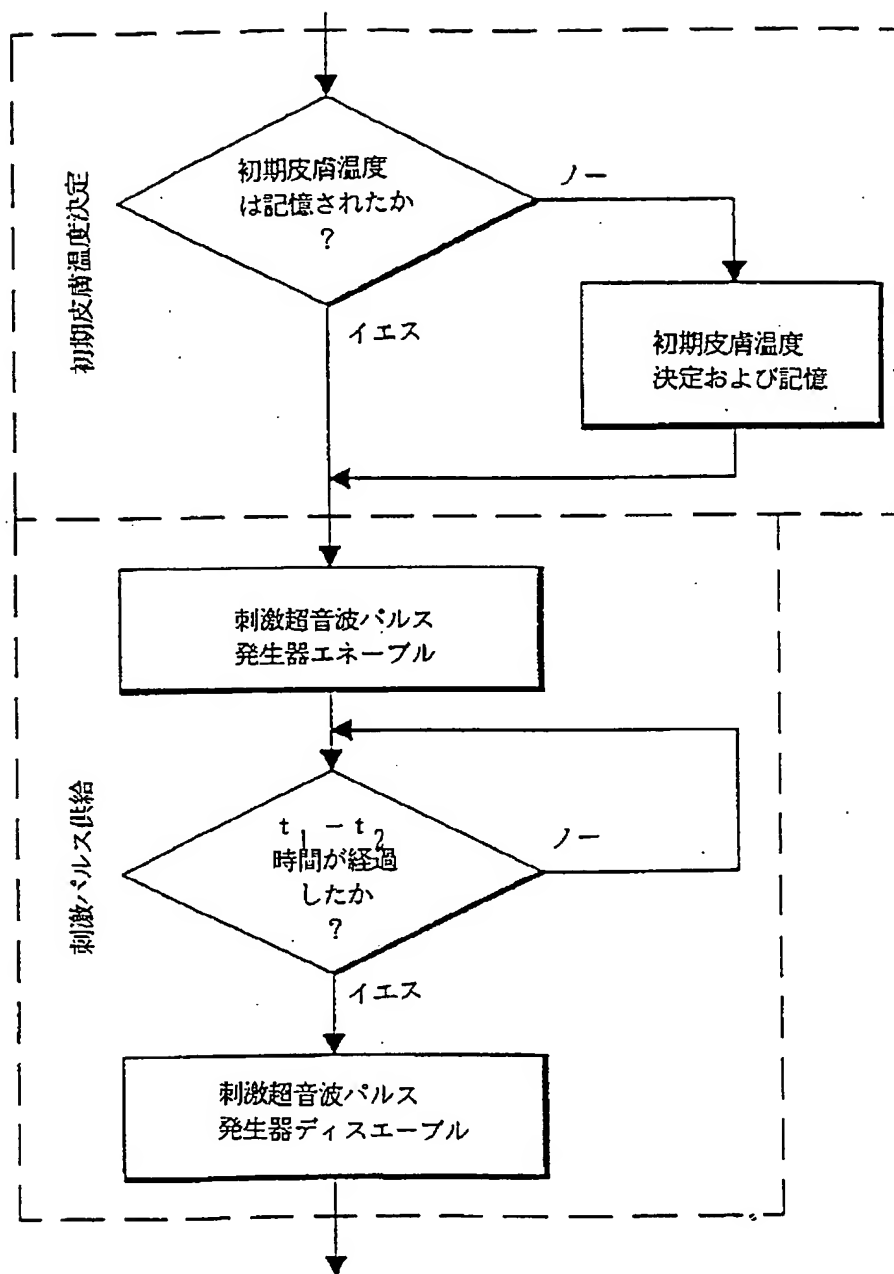
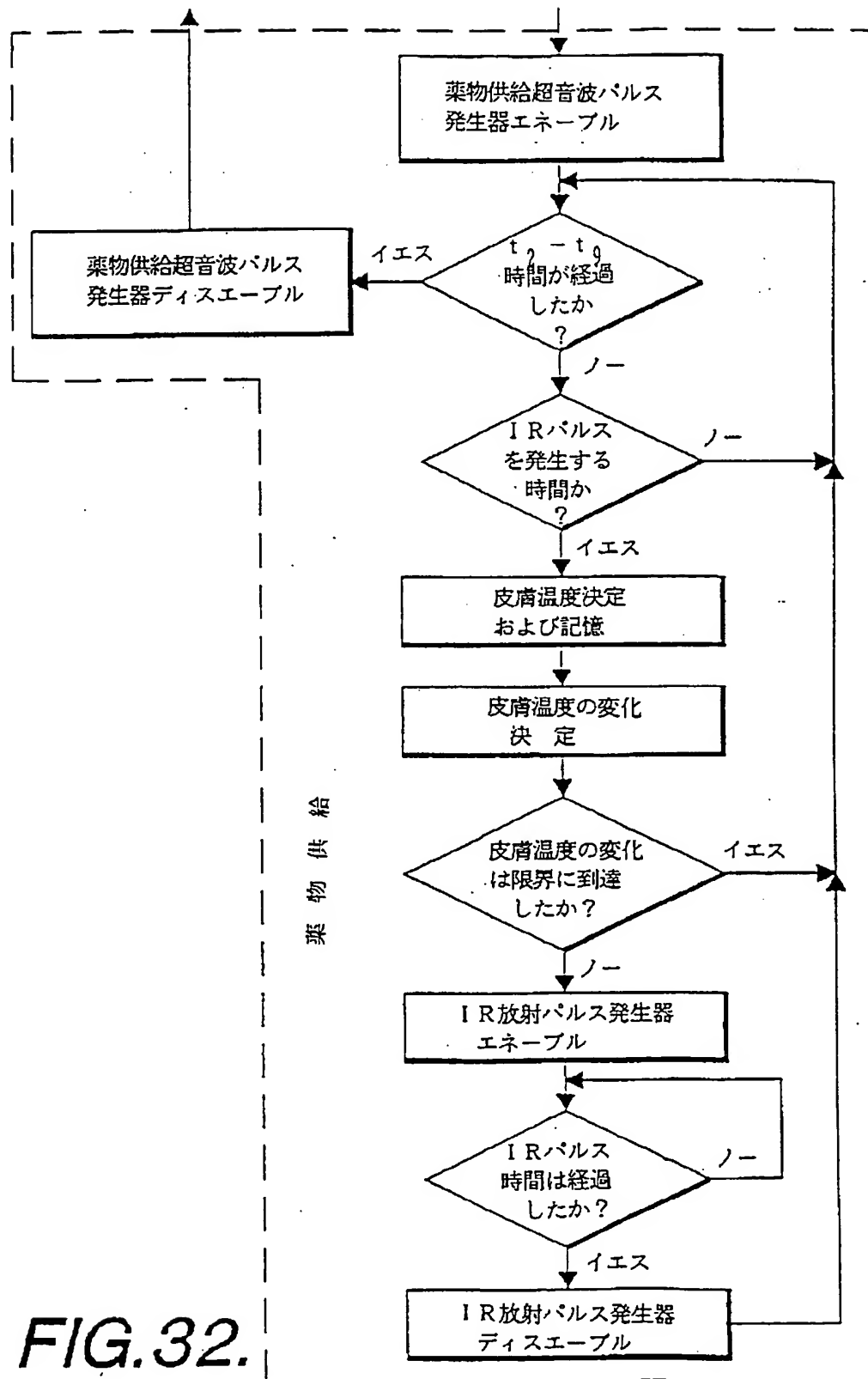


FIG.31.

【図 32】



【手続補正書】 特許法第 1 8 4 条の 7 第 1 項

【提出日】 1 9 9 4 年 8 月 1 1 日

【補正内容】

請求の範囲

(1) 超音波経皮薬物供給システムにおいて、

(a) ハウジングと、

(b) 前記ハウジングに取付けられており、前記超音波変換器手段が刺激変換器と少なくとも 1 つの薬物供給変換器とを含み、前記刺激変換器と前記少なくとも 1 つの薬物供給変換器は供給される調剤を蓄積するための開放側面を有する貯蔵器を少なくとも部分的に限定するように方向付けされている超音波変換器構造と、

(c) 孔が超音波により制御可能であり、前記貯蔵器の開放側面を閉じるように位置されている薄膜と、

(d) 前記取付け手段は前記薄膜が前記皮膚と面し、前記貯蔵器を前記皮膚から分離するように皮膚を有する組織に前記経皮薬物供給システムを取付けるための取付け手段と、

(e) 前記刺激変換器に予め定められた時間中超音波刺激パルスを放射させ、この予め定められた時間に続いて、前記少なくとも 1 つの薬物供給変換器に可変周波数超音波ポンプパルスを放射させ、このパルスが前記貯蔵器に蓄積された調剤を前記薄膜を通して前記皮膚に導入させるように、前記刺激変換器および少なくとも 1 つの薬物供給変換器に結合されている前記電子制御手段を具備する超音波経皮薬物供給システム。

(2) 前記少なくとも 1 つの薬物供給変換器は、前記可変周波数の超音波ポンプパルスが傾斜角度で前記薄膜と交差するように方向付けされている請求項 1 記載の超音波経皮薬物供

給システム。

(3) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 K H z ~ 1 M H z の範囲である請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(4) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 3 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(5) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 4 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(6) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが前記 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 5 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(7) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(8) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 7 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(9) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが前記 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 8 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(10) 前記貯蔵器が切頭型の幾何学形を限定する壁を含み、前記超音波経皮薬物供給システムは複数の薬物供給変換器セグメントを含み、前記複数の薬物供給変換器セグメントは前記貯蔵器の壁の少なくとも一部を形成している請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(11) 前記切頭型の幾何学形は切頭円錐であり、前記刺激

変換器は前記切頭円錐型の小さい側の端面を限定し、前記薄膜は前記切頭円錐型の大きな側の端面に近接している請求項 10 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(12) 前記超音波刺激パルスの周波数は 5kHz ~ 1MHz の範囲にある請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(13) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 12 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(14) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 13 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(15) 可変周波数の超音波ポンプパルスが前記 50MHz～300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 14 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(16) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz～300MHz の範囲にある請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(17) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 16 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(18) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz～300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 17 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(19) 貯蔵器と刺激変換器との間に位置する薬物不透過ラミネートと前記複数の薬物供給変換器セグメントとを含んでいる請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(20) 前記薬物不透過ラミネートが前記刺激変換器用の集束レンズと前記複数の薬物供給変換器セグメントとして機能する請求項 19 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(21) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5kHz～1MHz の範囲である請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(22) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz～300MHz の範囲にある請求項 21 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(23) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 22 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(24) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz～300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 23 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(25) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz～300MHz の範囲にある請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(26) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 25 記

載の超音波経皮薬物供給システム。

(27) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 26 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(28) 前記複数の薬物供給変換器セグメントの数が偶数であり、対をなす薬物供給変換器セグメントが前記切頭円錐の対向する側に位置されている請求項 20 記載の超音波経皮薬

物供給システム。

(29) 前記切頭円錐の反対側に位置する前記対をなした対向する薬物供給変換器セグメントが可変周波数の超音波ポンプパルスを放射するように同時に付勢される請求項 28 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(30) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5kHz ~ 1MHz の範囲にある請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(31) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 30 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(32) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 31 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(33) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 32 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(34) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(35) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 34 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(36) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 35 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(37) 対向する薬物供給変換器セグメントの逐次的な対が

前記切頭円錐の中心軸について回転する可変周波数超音波ポンプパルスを放射するように同時に付勢される請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(38) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 KHz ~ 1 MHz の範囲にある請求項 37 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(39) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の範囲にある請求項 38 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(40) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 39 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(41) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 40 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(42) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の範囲にある請求項 37 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(43) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 42 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(44) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 43 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(45) 前記変換器構造に隣接して前記ハウジング中に設けられているエネルギー放射装置を備えており、このエネルギー放射装置は前記電子制御手段に接続され、この電子制御手段は

前記エネルギー放射装置が時間期間中に予め定められた間隔で刺激パルスをさらに発生するように前記エネルギー放射装置を制御し、前記可変周波数の超音波ポンプパルスは前記薬物供給変換器セグメントにより発生される請求項 2、11、20、29 または 37 のいずれか 1 項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(46) 前記エネルギー放射装置が赤外線 (IR) 放射装置である請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(47) 前記エネルギー放射装置がレーザ放射装置である請求項 45 記載の超音波

経皮薬物供給システム。

(48) 温度感知手段を具備し、この温度感知手段は前記経皮薬物供給システムが前記取付け手段により皮膚を有する組織に取付けられるとき、前記皮膚組織の温度を感知するため前記ハウジング内に位置する温度感知装置を含み、前記温度感知装置は前記温度感知手段により感知された温度が予め定められたパラメータを越える場合に前記電子手段が前記刺激変換器による超音波刺激パルスの放射を阻止するため前記電子手段に接続されている請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(49) 前記温度感知手段により感知された温度が予め定められたパラメータを超過する場合に、前記電子制御手段が前記エネルギー放射装置を付勢することを禁止する請求項 48 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(50) 前記薬物供給貯蔵器が前記薄膜と前記薬物不透過薄層とを含んでいるキャニスターの一部である請求項 20、2

9、37のいずれか1項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(51) 前記流体の特定の成分の濃度を決定するために流体を前記組織から引き出し、この流体を分析するために物質濃度センサを含み、前記電子手段はこの濃度決定に基づいて薬物供給を制御する請求項 2、11、20、92、37のいずれか1項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(52) 前記物質濃度センサは、

(a) 付勢されたとき超音波感知パルスを発生する超音波センサ変換器と、

(b) 前記超音波センサ変換器を付勢する付勢手段と、

(c) 前記取付け手段により皮膚を有する組織に取付けられるとき前記皮膚組織に隣接する空洞を含み、前記超音波センサ変換器により発生された超音波感知パルスを前記組織に焦点を結ぶための集束手段であって、集束手段により焦点を結んだ前記超音波感知パルスは流体が前記組織から前記皮膚を通して前記空洞に引込ませる集束手段と、

(d) 前記流体中の物質を感知するため前記空洞中に設けられた物質感知変換器と、

(e) 前記物質感知変換器により感知された前記物質の濃度を決定するため前記物質感知変換器に結合された分析手段とを含んでいる請求項 51 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(53) 前記超音波センサ変換器が平坦であり、前記組織の皮膚表面に平行な面に位置する請求項 52 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(54) 前記集束手段は平凹レンズであり、前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記超音波センサ変換器は前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項 53 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(55) 前記物質感知変換器が I S F E T である請求項 54 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(56) 前記物質感知変換器が 2 層の導電材料の間に位置するポリビニリデンフッ化物の薄膜から形成されたサンドウィッチ構造である請求項 54 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(57) 前記集束手段が平凹レンズであり、前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記変換器は前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項 52 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(58) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 K H z ~ 1 M H z の範囲にある請求項 57 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(59) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50 M H z ~ 300 M H z の範囲にある請求項 58 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(60) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 59 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(61) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50 M H z ~ 300 M H z の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 60 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(62) 前記超音波感知パルスの周波数が 3 M H z ~ 50 M H z の範囲にある請求項 61 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(63) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 57 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(64) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 63 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(65) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 64 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(66) 前記超音波感知パルスの周波数が 3MHz ~ 50MHz の範囲にある請求項 65 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(67) 流体を組織から引出して流体中の物質の濃度を決定する非侵入型装置において、

(a) 容器と、

(b) この容器を皮膚細胞に取付ける取付け手段と、

(c) 付勢されるとき超音波エネルギーを発生するための前記容器内に位置された超音波変換器と、

(d) 前記超音波変換器を付勢するための付勢手段と、

(e) 前記容器が皮膚組織に取付けられるとき皮膚組織に近接する空洞を含み、前記超音波変換器により発生された超音波エネルギーを前記組織に焦点を結ばせるための集束手段であって、集束手段により焦点を結んだ前記超音波エネルギー

は流体を前記組織から前記皮膚を通して前記空洞に引込ませる集束手段と、

(f) 前記流体中の物質を感知するための前記空洞中に取付けられた物質感知変換器と、

(g) 前記物質感知変換器により感知された前記物質の濃度を決定するため前記物質感知変換器に結合された分析手段とを具備する非侵入型装置。

(68) 前記超音波エネルギーの周波数が 3MHz ~ 50MHz の範囲にある請求項 67 記載の非侵入型装置。

(69) 前記超音波変換器が平坦であり、前記容器が皮膚組織に取付けられるとき前記皮膚組織の表面に平行な平面に位置している請求項 67 記載の非侵入型装

置。

(70) 前記超音波エネルギーが 3MHz ～ 50MHz の範囲にある請求項 69 記載の非侵入型装置。

(71) 前記集束手段が平凹レンズであり、前記容器が皮膚組織に取付けられるとき前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記超音波変換器が前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項 69 記載の非侵入型装置。

(72) 前記超音波エネルギーの周波数が 3MHz ～ 50MHz の範囲にある請求項 71 記載の非侵入型装置。

(73) 前記物質感知変換器が ISFET である請求項 67、69、71 のいずれか 1 項記載の非侵入型装置。

(74) 前記超音波エネルギーの周波数が 3MHz ～ 50MHz の範囲にある請求項 73 記載の非侵入型装置。

(75) 前記物質感知変換器が 2 層の導電材料の間に位置す

るポリビニリデンフッ化物の薄膜層で形成されているサンドウィッチ構造である請求項 67、69、71 のいずれか 1 項記載の非侵入型装置。

(76) 前記超音波エネルギーの周波数が 3MHz ～ 50MHz の範囲にある請求項 74 記載の非侵入型装置。

(77) 経皮薬物供給方法において、

(a) 皮膚組織上に調剤を含んだ貯蔵器を置き、

(b) 前記貯蔵器が第 1 の予め定められた時間にわたって置かれる領域の前記皮膚に超音波刺激パルスを供給し、

(c) 前記貯蔵器が前記第 1 の予め定められた時間に続く第 2 の予め定められた時間にわたって置かれる領域中の前記皮膚に可変周波数の超音波薬物供給パルスを提供し、

(d) 超音波刺激パルスを提供するステップを逐次的に反復し、その後、可変周波数の超音波薬物供給パルスを提供するステップを有する経皮薬物供給方法。

(78) 前記超音波刺激パルスが前記皮膚に垂直に供給される請求項 77 記載の

方法。

(79) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが傾斜角度で前記皮膚に供給される請求項 79 記載の方法。

(80) 1 対の可変周波数の超音波薬物供給パルスが反対方向から傾斜角度で前記皮膚に同時に供給される請求項 79 記載の方法。

(81) 前記 1 対の傾斜角度で供給された可変周波数の超音波薬物供給パルスが共通の中心について回転方法で供給される請求項 80 記載の方法。

(82) 前記超音波の刺激パルスが 5 KHz ~ 1 MHz の周波数範囲に入る周波数を有している請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(83) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 82 記載の方法。

(84) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 83 記載の方法。

(85) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 84 記載の方法。

(86) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(87) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 86 記載の方法。

(88) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 87 記載の方法。

(89) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記組織に与えられる時間中に前記組織の皮膚にさらに別の刺激パルスを提供する付加的なステップを含んでいる請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(90) 前記超音波刺激パルスが 5 KHz ~ 1 MHz の範囲に入る周波数を有する請求項 89 記載の方法。

(91) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 90 記載の方法。

(92) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 91 記載の方法。

(93) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 92 記載の方法。

(94) 別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 93 記載の方法。

(95) 別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 93 記載の方法。

(96) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 89 記載の方法。

(97) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 96 記載の方法。

(98) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 97 記載の方法。

(99) 付加的な刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 98 記載の方法。

(100) 付加的な刺激パルスがレーザパルスである請求項 98 記載の方法。

(101) 前記皮膚組織の温度を検出し、前記皮膚組織の温

度が予め定められたパラメータを超過するとき前記別の刺激パルスの供給を終了するステップを含んでいる請求項 89 記載の方法。

(102) 前記超音波刺激パルスと前記超音波薬物供給パルスの前記組織への供給を制御するために前記組織から流体を引出し、前記決定結果を使用するステップを含んでいる請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(103) 前記組織から流体を引出す前記ステップが非侵入型方法で行われる請求項 102 記載の方法。

(104) 前記超音波刺激パルスが 5 KHz ~ 1 MHz の周波数範囲に入る周波数を有している請求項 103 記載の方法。

(105) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の周波数範囲に入る請求項 104 記載の方法。

(106) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 105 記載の方法。

(107) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 106 記載の方法。

(108) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中に前記皮膚組織にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでいる請求項 107 記載の方法。

(109) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスであ

る請求項 108 記載の方法。

(110) 前記別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 108 記載の方法。

(111) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の周波数範囲に入る請求項 104 記載の方法。

(112) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 111 記載の方法。

(113) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 112 記載の方法。

(114) 前記可変周波数超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中に前記皮膚組織にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでいる請求項 113 記載の方法。

(115) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 114 記載の方法。

(116) 前記別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 114 記載の方法。

(117) 前記組織から流体を引出すサブステップが前記皮膚組織の上に空洞を生成し、超音波感知パルスを前記空洞の下の前記皮膚組織に供給するサブステップを有する請求項 103 記載の方法。

(118) 前記超音波刺激パルスが 5kHz ~ 1MHz の範囲に入る周波数を有

する請求項 1 1 7 記載の方法。

(1 1 9) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 5 0 M H z ~ 3 0 0 M H z の周波数範囲に入る請求項 1 1 8 記載の方法。

(1 2 0) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 1 1 9 記載の方法。

(1 2 1) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 5 0 M H z ~ 3 0 0 M H z の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 1 2 0 記載の方法。

(1 2 2) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中にさらに別の刺激パルスを前記皮膚組織に供給する付加的なステップを含んでいる請求項 1 2 1 記載の方法。

(1 2 3) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 1 2 2 記載の方法。

(1 2 4) 前記別の刺激パルスがレーザーパルスである請求項 1 2 2 記載の方法。

(1 2 5) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 5 0 M H z ~ 3 0 0 M H z の周波数範囲に入る請求項 1 1 7 記載の方法。

(1 2 6) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 1 2 5 記載の方法。

(1 2 7) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 5 0 M H z ~ 3 0 0 M H z 範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 1 2 6 記載の方法。

(1 2 8) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組

織に供給される時間中にさらに別の刺激パルスを前記皮膚組織に供給する付加的なステップを含んでいる請求項 1 2 7 記載の方法。

(1 2 9) 前記付加的な刺激パルスは赤外線エネルギーパルスである請求項 1 2 8 記載の方法。

(1 3 0) 前記付加的な刺激パルスがレーザーパルスである請求項 1 2 8 記載の方法。

(1 3 1) 流体を組織から引出し、流体中の物質濃度を決定する非侵入型方法に

において、

- (a) 前記皮膚組織に対して隣接して配置された空洞を生成し、
- (b) 流体を前記空洞に引き込ませるように前記空洞領域中の前記皮膚組織に超音波エネルギーの焦点を結ばれたビームを供給し、
- (c) 前記空洞に引き込まれた流体を分析するステップを有する非侵入型方法

。

(132) 超音波エネルギーの前記焦点を結ばれたビームの周波数が 3 MHz ~ 50 MHz の範囲にある請求項 131 記載の方法。

【手続補正書】 特許法第 184 条の 8

【提出日】 1994 年 11 月 23 日

【補正内容】

難である。厳密には、皮膚に接触する薬物分子に与えられた超音波放射圧力は経皮貫通速度を増加することができることが数十年間にわたって知られている。作用の機構は不明瞭であり、境界刺激効果、陥没によるマイクロチャンネル発生、皮膚にポンプする薬物への直接的な放射圧力等、研究者により論が異なっている。

ある研究者は超音波と特定の薬物構造の相互作用の研究を行っている。ある研究者は超音波フィールドを皮膚および関連構造よりも薬物分子に適用している。他の研究者は超音波が経皮部分に含まれる薬物のポリマー構造を分解するのに実効的であることを示している。これらの研究者の目的はポリマーマトリックスからの薬物の解放速度を変更することである。米国特許第 4,657,543 号、第 4,767,402 号、第 4,780,212 号、第 4,787,888 号、第 4,821,740 号、第 4,948,587 号、第 4,953,565 号、第 5,007,438 号明細書は前述の研究結果のいくつかを記載している。特許協力条約 (PCT) 出願第 91/12772 号明細書と、独国特許第 27 56 460 号明細書を参照しても良い。全てではないがほとんどの前述の特許明細書は、供給方向の制御、周波数とパワーレベルの制御、デューティサイクルの制御についての説明が欠如または示されておらず、多くの他の制御要素を無視している。

薬物供給エンファンサ設計の種々の基準が設けられている。これらは (i) エンファンサは薬物反応を出してはならない。

(ii) エンファンサは作用において特殊であるべきである。

(iii) エンファンサは予測可能な期間で直ちに作用される

むしろ、物質濃度センサは分析のために強制的に組織から流体を移動するため超音波エネルギーを使用する。

請求の範囲

(1) ハウジング (81) と、前記ハウジングに取付けられている超音波変換器構造 (65) と、電子制御手段 (63) と、孔が超音波により制御可能な薄膜 (69) と、前記経皮薬物供給システムを皮膚を有する組織に取付けるための取付け手段 (79) とを具備している超音波経皮薬物供給システムにおいて、

(a) 前記超音波変換器手段 (65) が刺激変換器 (85) と少なくとも 1 つの薬物供給変換器 (87 a、87 b、87 c、87 d …) とを含み、前記刺激変換器と前記少なくとも 1 つの薬物供給変換器は供給される調剤を蓄積するための開放側面を有する貯蔵器 (67) を少なくとも部分的に限定するように方向付けされており、

(b) 前記薄膜は前記貯蔵器の開放側面に近接して位置され、

(c) 前記取付け手段は前記薄膜が前記皮膚と面し、前記貯蔵器を前記皮膚から分離するように前記経皮薬物供給システムを取付けるように位置され、

(d) 前記電子制御手段 (63) は、前記刺激変換器に予め定められた時間中で超音波刺激パルスを放射させ、この予め定められた時間に続いて、前記少なくとも 1 つの薬物供給変換器に可変周波数超音波ポンプパルスを放射させ、このパルスが前記貯蔵器に蓄積された調剤を前記薄膜を通して前記皮膚に導入させるように、前記刺激変換器 (85) および少なくとも 1 つの薬物供給変換器 (87 a、87 b、87 c、87 d …) に

結合されていることを特徴とする超音波経皮薬物供給システム。

(2) 前記少なくとも 1 つの薬物供給変換器 (87 a、87 b、87 c、87 d …) は、

前記可変周波数の超音波ポンプパルスが傾斜角度で前記薄膜と交差するように方向付けされている請求項 1 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(3) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 KHz ～ 1 MHz の範囲である請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(4) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50 MHz ～ 300 MHz の範囲にある請求項 3 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(5) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 4 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(6) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが前記 50 MHz ～ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 5 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(7) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50 MHz ～ 300 MHz の範囲にある請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(8) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 7 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(9) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが前記 50 MHz ～ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 8 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(10) 前記貯蔵器 (67) が切頭型の幾何学形を限定する壁

を含み、前記超音波経皮薬物供給システムは複数の薬物供給変換器セグメント (87a、87b、87c、87d…) を含み、前記複数の薬物供給変換器セグメントは前記貯蔵器の壁の少なくとも一部を形成している請求項 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(11) 前記切頭型の幾何学形は切頭円錐であり、前記刺激変換器 (85) は前記切頭円錐型の小さい側の端面を限定し、前記薄膜 (69) は前記切頭円錐型の大きな側の端面に近接している請求項 10 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(12) 前記超音波刺激パルスの周波数は 5 KHz ～ 1 MHz の範囲にある請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(13) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 12 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(14) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 13 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(15) 可変周波数の超音波ポンプパルスが前記 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 14 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(16) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(17) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 16 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(18) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 17 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(19) 貯蔵器 (67) と刺激変換器 (85) との間に位置する薬物不透過ラミネート (77) と前記複数の薬物供給変換器セグメント (87a、87b、87c、87d...) とを含んでいる請求項 11 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(20) 前記薬物不透過ラミネート (77) が前記刺激変換器用の集束レンズと前記複数の薬物供給変換器セグメントとして機能する請求項 19 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(21) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5kHz ~ 1MHz の範囲である請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(22) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 21 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(23) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 22 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(24) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 23 記載の超音波経皮薬物供給

システム。

(25) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(26) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波

である請求項 25 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(27) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 26 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(28) 前記複数の薬物供給変換器セグメント (87a、87b、87c、87d...) の数が偶数であり、対をなす薬物供給変換器セグメントが前記切頭円錐の対向する側に位置されている請求項 20 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(29) 前記切頭円錐の反対側に位置する前記対をなした対向する薬物供給変換器セグメント (87a、87b、87c、87d...) が可変周波数の超音波ポンプパルスを放射するように同時に付勢される請求項 28 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(30) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5KHz ~ 1MHz の範囲にある請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(31) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 30 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(32) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 31 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(33) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 32 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(34) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 5

0MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 29 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(35) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項34記載の超音波経皮薬物供給システム。

(36) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが50MHz～300MHzの範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項35記載の超音波経皮薬物供給システム。

(37) 対向する薬物供給変換器セグメント(87a、87b、87c、87d…)の逐次的な対が前記切頭円錐の中心軸について回転する可変周波数超音波ポンプパルスを放射するように同時に付勢される請求項29記載の超音波経皮薬物供給システム。

(38) 前記超音波刺激パルスの周波数が5kHz～1MHzの範囲にある請求項37記載の超音波経皮薬物供給システム。

(39) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が50MHz～300MHzの範囲にある請求項38記載の超音波経皮薬物供給システム。

(40) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項39記載の超音波経皮薬物供給システム。

(41) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが50MHz～300MHzの範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項40記載の超音波経皮薬物供給システム。

(42) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が50MHz～300MHzの範囲にある請求項37記載の超音

波経皮薬物供給システム。

(43) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項42記載の超音波経皮薬物供給システム。

(44) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが50MHz～300MHzの範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項43記載の超音波経皮薬物供給システム。

(45) 前記変換器構造に隣接して前記ハウジング中に設けられているエネルギー放射装置(101)を備えており、このエネルギー放射装置は前記電子制御手段に接

続され、この電子制御手段は前記エネルギー放射装置が時間期間中に予め定められた間隔で刺激パルスをさらに発生するように前記エネルギー放射装置を制御し、前記可変周波数の超音波ポンプパルスは前記薬物供給変換器セグメントにより発生される請求項 2、11、20、29 または 37 のいずれか 1 項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(46) 前記エネルギー放射装置 (101) が赤外線 (IR) 放射装置である請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(47) 前記エネルギー放射装置 (101) がレーザ放射装置である請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(48) 温度感知手段を具備し、この温度感知手段は前記経皮薬物供給システムが前記取付け手段により皮膚を有する組織に取付けられるとき、前記皮膚組織の温度を感知するため前記ハウジング内に位置する温度感知装置 (71) を含み、前記温度感知装置は前記温度感知手段により感知された温度が予め定められたパラメータを越える場合に前記電子手段が前

記刺激変換器による超音波刺激パルスの放射を阻止するため前記電子手段に接続されている請求項 45 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(49) 前記温度感知手段により感知された温度が予め定められたパラメータを超過する場合に、前記電子制御手段が前記エネルギー放射装置を付勢することを禁止する請求項 48 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(50) 前記薬物供給貯蔵器が前記薄膜と前記薬物不透過ラミネートとを含んでいるキャニスター (161) の一部である請求項 20、29、37 のいずれか 1 項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(51) 前記流体の特定の成分の濃度を決定するために流体を前記組織から引き出し、この流体を分析するために物質濃度センサ (111) を含み、前記電子手段はこの濃度決定に基づいて薬物供給を制御する請求項 2、11、20、92、37 のいずれか 1 項記載の超音波経皮薬物供給システム。

(52) 前記物質濃度センサは、

(a) 付勢されたとき超音波感知パルスを発生する超音波センサ変換器 (124

) と、

(b) 前記超音波センサ変換器を付勢する付勢手段 (121) と、

(c) 前記取付け手段により皮膚を有する組織に取付けられるとき前記皮膚組織に隣接する空洞を含み、前記超音波センサ変換器により発生された超音波感知パルスが前記組織に焦点を結ぶための集束手段であって、集束手段により焦点を

結んだ前記超音波感知パルスは流体が前記組織から前記皮膚を通して前記空洞に引込ませる集束手段 (125) と、

(d) 前記流体中の物質を感知するため前記空洞中に設けられた物質感知変換器 (133) と、

(e) 前記物質感知変換器により感知された前記物質の濃度を決定するため前記物質感知変換器に結合された分析手段 (122) とを含んでいる請求項 5 1 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(53) 前記超音波センサ変換器 (124) が平坦であり、前記組織の皮膚表面に平行な面に位置する請求項 5 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(54) 前記集束手段 (125) は平凹レンズであり、前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記超音波センサ変換器は前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項 5 3 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(55) 前記物質感知変換器 (133) が I S F E T である請求項 5 4 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(56) 前記物質感知変換器 (133) が 2 層の導電材料の間に位置するポリビニリデンフッ化物の薄膜から形成されたサンドウィッチ構造である請求項 5 4 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(57) 前記集束手段 (125) が平凹レンズであり、前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記変換器は前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項 5 2 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(58) 前記超音波刺激パルスの周波数が 5 K H z ~ 1 M H z の範囲にある請求項 5 7 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(59) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 58 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(60) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 59 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(61) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 60 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(62) 前記超音波感知パルスの周波数が 3MHz ~ 50MHz の範囲にある請求項 61 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(63) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の範囲にある請求項 57 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(64) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが互いに調波である請求項 63 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(65) 前記可変周波数の超音波ポンプパルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 64 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(66) 前記超音波感知パルスの周波数が 3MHz ~ 50MHz の範囲にある請求項 65 記載の超音波経皮薬物供給システム。

(67) 流体を組織から引出して流体中の物質の濃度を決定する非侵入型装置において、

(a) 容器 (123) と、

(b) この容器を皮膚細胞に取付ける取付け手段 (131) と、

(c) 付勢されるとき超音波エネルギーを発生するための前記容器内に位置された超音波変換器 (124) と、

(d) 前記超音波変換器を付勢するための付勢手段 (121) と、

(e) 前記容器が皮膚組織に取付けられるとき皮膚組織に近接する空洞を含み、前記超音波変換器により発生された超音波エネルギーを前記組織に焦点を結ばせるための集束手段 (125) であって、集束手段により焦点を結んだ前記超音波

エネルギーは流体を前記組織から前記皮膚を通して前記空洞に引込ませる集束手段 (125) と、

(f) 前記流体中の物質を感知するための前記空洞中に取付けられた物質感知変換器 (133) と、

(g) 前記物質感知変換器により感知された前記物質の濃度を決定するため前記物質感知変換器に結合された分析手段 (122) とを具備する非侵入型装置。

(68) 前記超音波エネルギーの周波数が 3 MHz ~ 50 MHz の範囲にある請求項 67 記載の非侵入型装置。

(69) 前記超音波変換器 (124) が平坦であり、前記容器が皮膚組織に取付けられるとき前記皮膚組織の表面に平行な平面に位置している請求項 67 記載の非侵入型装置。

(70) 前記超音波エネルギーが 3 MHz ~ 50 MHz の範囲にある請求項 69 記載の非侵入型装置。

(71) 前記集束手段 (125) が平凹レンズであり、前記容器が皮膚組織に取付けられるとき前記レンズの凹面が前記皮膚組織に面するように位置され、前記超音波変換器が前記平凹レンズの平面側に位置されている請求項 69 記載の非侵入型装置。

(72) 前記超音波エネルギーの周波数が 3 MHz ~ 50 MHz の範囲にある請求項 71 記載の非侵入型装置。

(73) 前記物質感知変換器 (133) が I S F E T である請求項 67、69、71 のいずれか 1 項記載の非侵入型装置。

(74) 前記超音波エネルギーの周波数が 3 MHz ~ 50 MHz の範囲にある請求項 73 記載の非侵入型装置。

(75) 前記物質感知変換器 (133) が 2 層の導電材料の間に位置するポリビニリデンフッ化物の薄膜層で形成されているサンドウィッチ構造である請求項 67、69、71 のいずれか 1 項記載の非侵入型装置。

(76) 前記超音波エネルギーの周波数が 3 MHz ~ 50 MHz の範囲にある請求項 74 記載の非侵入型装置。

(77) 経皮薬物供給方法において、

(a) 皮膚組織上に調剤を含んだ貯蔵器を置き、

(b) 前記貯蔵器が第1の予め定められた時間にわたって置かれる領域の前記皮膚に超音波刺激パルスを供給し、

(c) 前記貯蔵器が前記第1の予め定められた時間に続く第2の予め定められた時間にわたって置かれる領域中の前記

皮膚に可変周波数の超音波薬物供給パルスを供給し、

(d) 超音波刺激パルスを供給するステップを逐次的に反復し、その後、可変周波数の超音波薬物供給パルスを前記皮膚組織に供給するステップを有する経皮薬物供給方法。

(78) 前記超音波刺激パルスが前記皮膚に垂直に供給される請求項77記載の方法。

(79) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが傾斜角度で前記皮膚に供給される請求項79記載の方法。

(80) 1対の可変周波数の超音波薬物供給パルスが反対方向から傾斜角度で前記皮膚に同時に供給される請求項79記載の方法。

(81) 前記1対の傾斜角度で供給された可変周波数の超音波薬物供給パルスが共通の中心について回転方法で供給される請求項80記載の方法。

(82) 前記超音波の刺激パルスが5 KHz ~ 1 MHz の周波数範囲に入る周波数を有している請求項77、78、79、80または81のいずれか1項記載の方法。

(83) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項82記載の方法。

(84) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項83記載の方法。

(85) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項84記載の方法。

(86) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(87) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 86 記載の方法。

(88) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 87 記載の方法。

(89) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記組織に与えられる時間中に前記組織の皮膚にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでいる請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(90) 前記超音波刺激パルスが 5 KHz ~ 1 MHz の範囲に入る周波数を有する請求項 89 記載の方法。

(91) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 90 記載の方法。

(92) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 91 記載の方法。

(93) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 92 記載の方法。

(94) 別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 93 記載の方法。

(95) 別の刺激パルスがレーザーパルスである請求項 93 記

載の方法。

(96) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 89 記載の方法。

(97) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 96 記載の方法。

(98) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 97 記載の方法。

(99) 別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 98 記載の方法。

(100) 別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 98 記載の方法。

(101) 前記皮膚組織の温度を検出し、前記皮膚組織の温度が予め定められたパラメータを超過するとき前記別の刺激パルスの供給を終了するステップを含んでいる請求項 89 記載の方法。

(102) 前記超音波刺激パルスと前記超音波薬物供給パルスの前記組織への供給を制御するために前記組織から流体を引出し、前記決定結果を使用するステップを含んでいる請求項 77、78、79、80 または 81 のいずれか 1 項記載の方法。

(103) 前記組織から流体を引出す前記ステップが非侵入型方法で行われる請求項 102 記載の方法。

(104) 前記超音波刺激パルスが 5 KHz ~ 1 MHz の周

波数範囲に入る周波数を有している請求項 103 記載の方法。

(105) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 104 記載の方法。

(106) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 105 記載の方法。

(107) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが前記 50 MHz ~ 300 MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 106 記載の方法。

(108) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中に前記皮膚組織にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでいる請求項 107 記載の方法。

(109) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 108 記載の方法。

(110) 前記別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 108 記載の方法。

(111) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50 MHz ~ 300 MHz の周波数範囲に入る請求項 104 記載の方法。

(112) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 111 記載の方法。

(113) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部にある基本周波数を有する請求項 112 記載の方法。

(114) 前記可変周波数超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中に前記皮膚組織にさらに別の刺激パルスを供給する付加的なステップを含んでいる請求項 113 記載の方法。

(115) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 114 記載の方法。

(116) 前記別の刺激パルスがレーザーパルスである請求項 114 記載の方法。

(117) 前記組織から流体を引出すサブステップが前記皮膚組織の上に空洞を生成し、超音波感知パルスを前記空洞の下の前記皮膚組織に供給するサブステップを有する請求項 103 記載の方法。

(118) 前記超音波刺激パルスが 5kHz ~ 1MHz の範囲に入る周波数を有する請求項 117 記載の方法。

(119) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50MHz ~ 300MHz の周波数範囲に入る請求項 118 記載の方法。

(120) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 119 記載の方法。

(121) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 50MHz ~ 300MHz の範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 120 記載の方法。

(122) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中にさらに別の刺激パルスを前記皮膚組織に供給する付加的なステップを含んでいる請求項 121 記

載の方法。

(123) 前記別の刺激パルスが赤外線エネルギーパルスである請求項 122 記載の方法。

(124) 前記別の刺激パルスがレーザーパルスである請求項 122 記載の方法。

(125) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスの周波数が 50MHz ~ 30

0 MHz の周波数範囲に入る請求項 1 1 7 記載の方法。

(1 2 6) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが調波である請求項 1 2 5 記載の方法。

(1 2 7) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが 5 0 MHz ~ 3 0 0 MHz 範囲の下端部に位置する基本周波数を有する請求項 1 2 6 記載の方法。

(1 2 8) 前記可変周波数の超音波薬物供給パルスが皮膚組織に供給される時間中にさらに別の刺激パルスを前記皮膚組織に供給する付加的なステップを含んでいる請求項 1 2 7 記載の方法。

(1 2 9) 前記別の刺激パルスは赤外線エネルギーパルスである請求項 1 2 8 記載の方法。

(1 3 0) 前記別の刺激パルスがレーザパルスである請求項 1 2 8 記載の方法。

(1 3 1) 流体を組織から引出し、流体中の物質濃度を決定する非侵入型方法において、

(a) 前記皮膚組織に対して隣接して配置された空洞を生成し、

(b) 流体を前記空洞に引き込ませるように前記空洞領域中の前記皮膚組織に超音波エネルギーの焦点を結ばれたビームを供給し、

(c) 前記空洞に引き込まれた流体を分析するステップを有する非侵入型方法

。

(1 3 2) 超音波エネルギーの前記焦点を結ばれたビームの周波数が 3 MHz ~ 5 0 MHz の範囲にある請求項 1 3 1 記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No. PCT/US 93/09798		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61M37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61M A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 787 888 (FOX) 29 November 1988 see abstract; figures 1-6 ---	1-76
A	US,A,5 016 615 (DRILLER ET AL.) 21 May 1991 see claims; figures 1-3 -----	1-76
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document that published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 January 1994		Date of mailing of the international search report 18.07.94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mir y Guillén, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.

PCT/US 93/09798

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 77-132
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Please see Rule 39.1(iv) PCT
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-66 Ultrasonic transdermal drug delivery system.
2. Claims: 67-76 Non invasive apparatus for withdrawing fluid from an organism.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No.

PCT/US 93/09798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4787888	29-11-88	NONE	
US-A-5016615	21-05-91	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, UZ, VN

(72)発明者 リップコブカー、レブ・エム
アメリカ合衆国、ワシントン州 98004、
ペレビュー、ナインティーシックスス・ア
ベニュー・ノースイースト 3025

【要約の続き】

ントは傾斜角度で皮膚に衝突するビームを発生しパルス波を発生する。皮膚温度センサは超音波信号が皮膚の温度を上昇しすぎないようにするために含まれている。システムは皮膚に熱を加え、付加的な超音波を発生することにより薬物放出システムの動作を強化するために赤外線 (IR) またはレーザ変換器を含んでもよい。開ループと閉ループ (フィードバック) の両方の形式が与えられる。閉ループ形式の場合、薬物供給効率を感知し薬物供給速度を制御するため結果的な情報を使用するためセンサを含んでいる。センサは分析用に流体を皮膚から除去するため超音波エネルギーを使用する。